

ANNE HILLMANN

DIFFERENZIELLE IONENMOBILITÄTSSPEKTROMETRIE ALS  
METHODE ZUR MESSUNG SPEZIFISCHER CLUSTER VON VOLATILEN  
SUBSTANZEN IN DER AUSATEMLUFT DES MENSCHEN

BACHELORARBEIT

HOCHSCHULE MITTWEIDA

---

UNIVERSITY OF APPLIED SCIENCES

Mathematik - Naturwissenschaften - Informatik

Mittweida, 2010

ANNE HILLMANN

DIFFERENZIELLE IONENMOBILITÄTSSPEKTROMETRIE ALS  
METHODE ZUR MESSUNG SPEZIFISCHER CLUSTER VON VOLATILEN  
SUBSTANZEN IN DER AUSATEMLUFT DES MENSCHEN

eingereicht als

BACHELORARBEIT

an der

HOCHSCHULE MITTWEIDA

---

UNIVERSITY OF APPLIED SCIENCES

Mathematik - Naturwissenschaften - Informatik

Mittweida, 2010

Erstprüfer:

Prof. Dr. Ralf Hinderer

Zweitprüfer:

Dipl.-Ing. Rolf Graupner

Vorgelegte Arbeit wurde verteidigt am: 10.09.2010

## **Bibliografische Beschreibung**

Hillmann, Anne:

Differenzielle Ionenmobilitätsspektrometrie als Methode zur Messung spezifischer Cluster von volatilen Substanzen in der Ausatemluft des Menschen. - 2010. - 81 S.

Mittweida, Hochschule Mittweida, Fakultät Mathematik - Naturwissenschaften - Informatik, Bachelorarbeit, 2010

## Kurzreferat

In dieser Arbeit wird geprüft, ob mithilfe der differentiellen Ionenmobilitätsspektrometrie charakteristische Merkmale oder Marker in der Ausatemluft des Menschen gefunden werden und inwiefern diese geeignet sind, Einzelmessungen bzw. Personen bestimmten Gruppen oder Merkmalen zuzuordnen.

Es erfolgten Messungen an 53 gesunden Probanden unter Verwendung des microAnalyzers™ der Firma Sionex aus Bedford, USA an Messorten mit unterschiedlicher Belastung der Umgebungsluft mit VOCs.

Die Atemluftnahme bezüglich der Ausatmung des Probanden und die Probennahme durch das Messgerät wurden mit einem speziellen Atemrohr standardisiert.

Die Speicherung und die Weiterverarbeitung der Daten wurden entsprechend der Datenstruktur analysiert und angepasst.

Es war in jedem Fall war möglich, auswertbare Datensätze zu gewinnen. Es konnte aufgezeigt werden, dass die Messungen derselben Personen nicht unterscheidbar sind, es sei denn, die externe Belastung bzw. Beeinflussung an unterschiedlichen Tagen variierte stark. Eine signifikante Diskriminierung zwischen Rauchern und Nichtrauchern war an jedem der Messorte möglich. Dieser Sachverhalt traf ebenso für die gemeinsame Betrachtung der Raucher und Nichtraucher der verschiedenen Messorte zu. Damit konnte bewiesen werden, dass es möglich ist, charakteristische Cluster sowohl bei definierten Personengruppen als auch im Vergleich von Gruppen mit gleicher Zuordnung aber unterschiedlichem Grundrauschen zu erkennen und zu definieren.

Es konnte aufgezeigt werden, dass die differentielle Ionenmobilitätsspektrometrie geeignet ist, mithilfe der Ausatemluft Probandengruppen mit unterschiedlichen Merkmalen zu differenzieren. Die Methode erscheint geeignet, Patienten mit unterschiedlichen Erkrankungen zu erkennen und zu differenzieren, wenn eine Kontrollstichprobe für die Diskriminierung des Merkmals vorhanden ist.

## Inhaltsverzeichnis

<b>Bibliografische Beschreibung .....</b>	<b>I</b>
<b>Kurzreferat.....</b>	<b>II</b>
<b>Inhaltsverzeichnis .....</b>	<b>III</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>VI</b>
<b>Abbildungsverzeichnis.....</b>	<b>VII</b>
<b>1 Einleitung.....</b>	<b>1</b>
<b>2 Grundlagen.....</b>	<b>3</b>
2.1 Lunge .....	3
2.1.1 Aufbau und Funktion .....	4
2.1.2 Lunge als Ausscheidungsorgan .....	5
2.2 Atemluftanalyse zur Erkennung von Krankheiten.....	6
2.3 Bisherige Methoden zur Atemluftanalyse .....	8
2.3.1 Elektronische Nase .....	8
2.3.1.1 Funktionsweise .....	9
2.3.1.2 Elektronische Nase in der Medizin zur Atemluftanalyse .....	9
2.3.2 Gaschromatografie.....	10
2.3.2.1 Aufbau eines Gaschromatografen .....	11
2.3.2.2 Retentionszeit .....	12
2.3.2.3 Trennsäulen .....	15
2.3.2.4 Betriebsbedingungen .....	16
2.3.2.5 Probenaufgabe .....	17
2.3.2.6 Detektionsmöglichkeiten der Gaschromatografie .....	18
2.3.3 Ionenmobilitätsspektrometrie .....	21
2.3.3.1 Allgemeine Grundlagen.....	21
2.3.3.2 Aufbau, Funktion und Komponenten .....	22
2.3.3.3 Ionisation der Proben.....	26
2.3.3.4 Ionenmobilität von Gasen.....	27

---

2.3.3.5	Anwendungsgebiete .....	29
2.3.4	Differenzielle Ionenmobilitätsspektrometrie .....	30
2.3.4.1	Funktionsweise .....	31
2.3.4.2	Vorteile im Vergleich zu anderen Methoden der Gasanalyse .....	33
<b>3</b>	<b>Material und Methoden.....</b>	<b>35</b>
3.1	microAnalyzer™.....	35
3.1.1	Aufbau und Funktionsprinzip .....	37
3.1.2	Software „Expert“ der Firma Sionex .....	40
3.1.3	Struktur der Daten.....	42
3.1.4	Durchführung der Messungen .....	45
3.2	Auswertesoftware zur Klassifizierung der Ausatemluft.....	46
3.2.1	In die Analyse einbezogene Spektrogramme.....	47
3.2.2	Auswahl geeigneter Merkmale .....	49
3.2.2.1	Vorverarbeitung der Spektrogramme .....	49
3.2.2.2	Merkmalsgewinnung .....	51
3.2.2.3	Merkmalsreduktion.....	53
3.2.3	Ziehen der Klassengrenzen .....	53
3.2.4	Vorgehensweise bei der Analyse der Ausatemluftspektrogramme .....	55
3.3	Versuchsdurchführung.....	57
3.3.1	Probennahme .....	57
3.3.2	Versuchsplanung.....	58
3.4	Probanden .....	59
3.5	Versuchsbeschreibung der Analyse mittels Auswertesoftware .....	61
3.5.1	Reproduzierbarkeit am selben Probanden .....	61
3.5.2	Diskriminierung von Gruppen .....	62
<b>4</b>	<b>Ergebnisse .....</b>	<b>64</b>
4.1	Probennahme .....	64
4.2	Reproduzierbarkeit am selben Probanden .....	66
4.3	Diskriminierung von Gruppen .....	72
<b>5</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>76</b>
5.1	Standardisierte Probennahme .....	76

5.2	Reproduzierbarkeit am selben Probanden .....	77
5.3	Diskriminierung von Gruppen .....	79
<b>6</b>	<b>Zusammenfassung und Ausblick .....</b>	<b>81</b>
	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>X</b>
	<b>Selbstständigkeitserklärung .....</b>	<b>XIII</b>

## Abkürzungsverzeichnis

Kurzzeichen	Benennung
VOC	(engl.volatile organic compound) flüchtige organische Verbindung
ppm	parts per million: $1 \text{ ppm} = 10^{-6}$
ppb	parts per billion: $1 \text{ ppb} = 10^{-9}$
ppt	parts per trillion: $1 \text{ ppt} = 10^{-12}$
$^{63}\text{Ni}$	Nickel-63 (Radionuklid)
cmWS	Zentimeter Wassersäule $1 \text{ mWS} = 9,81 \cdot 10^3 \text{ Pa}$ $1 \text{ cmWS} = 98,1 \text{ Pa}$



## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Aufbau der Lunge [1] .....	4
Abbildung 2: Beispiel für eine elektronische Nase [7] .....	8
Abbildung 3: Aufbau eines Gaschromatografen .....	12
Abbildung 4: Verteilungsvorgang und gaschromatografische Wanderung [10] S. 6 .....	13
Abbildung 5: Aufbau einer GC/MS-Kopplung [10] .....	21
Abbildung 6: Schematische Darstellung eines IMS[13] .....	22
Abbildung 7: Schematische Darstellung einer Driftröhre [13] .....	24
Abbildung 8: Schema der uni- sowie bidirektionalen Einleitung des Driftgases in einem IMS [13] .....	25
Abbildung 9: microAnalyzer™ der Firma Sionex Bedford, USA .....	36
Abbildung 10: Schema zum Ablauf der Probennahme des microAnalyzers™ [20] .....	37
Abbildung 11: Schema der Beladung der GC-Säule des microAnalyzers™ [20] .....	38
Abbildung 12: Schema zur Analyse der Gasprobe des microAnalyzers™ [20] .....	38
Abbildung 13: Prinzip der microDMx-Technologie [20] .....	40
Abbildung 14: Scan Chart in Expert .....	41
Abbildung 15: Topographic Chart in Expert der positiven Bestandteile der Ausatemluft eines Probanden .....	41
Abbildung 16: Heatmap der positiven (links) und negativen (rechts) Bestandteile der Ausatemluft eines Probanden. In der Heatmap der positiven Bestandteile ist -- im Bereich um -15 V der RIP zu erkennen .....	43
Abbildung 17: Heatmap der positiven Ionenbestandteile der Ausatemluft eines Probanden. Links ist der RIP zu sehen, der in allen Spektrogrammen auftritt .....	48
Abbildung 18: Zwei Einzelspektren von verschiedenen Messungen (jeweils bei 10 s Retentionszeit) vor der Baselinekorrektur [16] S. 22 .....	49
Abbildung 19: Zwei Einzelspektren von verschiedenen Messungen bei 10 s (links) und zwei Einzelspektren von denselben Messungen bei 220 s (rechts) Retentionszeit jeweils nach der Baselinekorrektur [16] S. 24 .....	50
Abbildung 20: Ein Spektrogramm (links) vor und nach dem Filtern mit einem gleitenden Mittelwertfilter der Breite 3 (rechts) [16] S. 24 .....	51

Abbildung 21: Darstellung der in die Analyse einbezogenen Cluster (siehe Einkreisungen). Die eine Gruppe (Gruppe 1) besteht aus Probanden, die keiner Exposition ausgesetzt sind. Die andere Gruppe (Gruppe 2) besteht aus Probanden, die inhalativer Exposition ausgesetzt sind. Jede Gruppe besteht aus 14 Probanden, von denen je ein Spektrogramm in die Analyse einbezogen wurde. ....	54
Abbildung 22: Beispiel für eine Korrektklassifikationsrate für die Trennung zweier Gruppen .....	55
Abbildung 23: Benutzeroberfläche der Auswertesoftware. Hier am Beispiel von Rauchern und Nichtraucher. Gruppe 1 (rot) besteht aus 8 Nichtrauchern. Gruppe 2 (blau) hingegen aus 8 Rauchern. In die Analyse wurde je eine Messung pro Proband eingebracht. ....	56
Abbildung 24: Atemrohr mit Mundstück und Schlauch, der die Probe zum microAnalyzer™ überführt.....	57
Abbildung 25: Diagramm zur Darstellung des Flusses der Ausatemluft über dem Druck der Lochblende mit einem Innendurchmesser von 1,3 mm. ....	64
Abbildung 26: Diagramm zur Darstellung des Flusses der Ausatemluft über dem Druck der Lochblende mit einem Innendurchmesser von 1,2 mm. ....	65
Abbildung 27: Korrektklassifikationsraten für die Reproduzierbarkeit der Spektrogramme des Probanden 1 (Büro und Nichtraucher); Anzahl der in die Analyse einbezogenen Spektrogramme: 6 (3 pro Gruppe).....	66
Abbildung 28: Korrektklassifikationsraten für die Reproduzierbarkeit der Spektrogramme des Probanden 2 (Büro und Raucher); Anzahl der in die Analyse einbezogenen Spektrogramme: 6 (3 pro Gruppe).....	67
Abbildung 29: Korrektklassifikationsraten für die Reproduzierbarkeit der Spektrogramme des Probanden 3 (RW und Nichtraucher); Anzahl der in die Analyse einbezogenen Spektrogramme: 6 (3 pro Gruppe).....	67
Abbildung 30: Korrektklassifikationsraten für die Reproduzierbarkeit der Spektrogramme des Probanden 4 (RW und Raucher); Anzahl der in die Analyse einbezogenen Spektrogramme: 6 (3 pro Gruppe).....	68
Abbildung 31: Korrektklassifikationsraten für die Reproduzierbarkeit am Probanden. Analyse der Spektrogramme von Proband 1 und Proband 5 (Büro und Nichtraucher); Anzahl der in die Analyse einbezogenen Spektrogramme pro Proband: 6. ....	69

---

Abbildung 32: Korrektclassifikationsraten für die Reproduzierbarkeit am Probanden. Analyse der Spektrogramme von Proband 2 und Proband 6 (Büro und Raucher); Anzahl der in die Analyse einbezogenen Spektrogramme pro Proband: 6. ....	69
Abbildung 33: Korrektclassifikationsraten für die Reproduzierbarkeit am Probanden. Analyse der Spektrogramme von Proband 3 und Proband 7 (RW und Nichtraucher); Anzahl der in die Analyse einbezogenen Spektrogramme pro Proband: 6. ....	70
Abbildung 34: Korrektclassifikationsraten für die Reproduzierbarkeit am Probanden. Analyse der Spektrogramme von Proband 4 und Proband 8 (RW und Raucher); Anzahl der in die Analyse einbezogenen Spektrogramme pro Proband: 6. ....	70
Abbildung 35: Korrektclassifikationsraten für die Reproduzierbarkeit am Probanden. Es wurden zehn Spektrogramme des Probanden 2 mit zehn Spektrogramm von zehn anderen Probanden verglichen. ....	71
Abbildung 36: Korrektclassifikationsraten zur Diskriminierung der Raumluftproben von Büro und RW; Anzahl der in die Analyse einbezogenen Spektrogramme pro ----- Hauptgruppe: 3. ....	72
Abbildung 37: Korrektclassifikationsraten zur Diskriminierung der beiden Hauptgruppen Büro und RW. Anzahl der Probanden pro Hauptgruppe: 14; Anzahl der in die Analyse einbezogenen Spektrogramme pro Proband: 1 ....	73
Abbildung 38: Korrektclassifikationsraten zur Diskriminierung von Nichtrauchern und Rauchern in Büroatmosphäre. Anzahl der Probanden pro Gruppe: 4; Anzahl der in die Analyse einbezogenen Spektrogramme pro Proband: 1 ....	73
Abbildung 39: Korrektclassifikationsraten zur Diskriminierung von Nichtrauchern und Rauchern des Reifenerneuerungswerks. Anzahl der Probanden pro Gruppe: 4; Anzahl der in die Analyse einbezogenen Spektrogramme pro Proband: 1 ....	74
Abbildung 40: Korrektclassifikationsraten zur Diskriminierung aller Nichtraucher und aller Raucher aus Büro und RW. Anzahl der Probanden pro Gruppe: 8; Anzahl der in die Analyse einbezogenen Spektrogramme pro Proband: 1 ....	74

# 1 Einleitung

Die Ionenmobilitätsspektrometrie (IMS) hat schon längst in der Technik, in der Chemie sowie im Alltag Einzug gehalten. Sie wird beispielsweise zur Sprengstoffanalyse an Flughäfen, in der analytischen Messtechnik oder der Gerichtschemie angewandt. Bestrebungen, diese Art der Ionenanalyse auch für medizinische Zwecke zu nutzen, verbreiten sich zunehmend.

Das Prinzip der IMS soll in der Medizin zur Analyse des Exhalats<sup>1</sup> genutzt werden, um krankheitsspezifische Marker in der Ausatemluft des Menschen bestimmen zu können. Mit ihr kann die Krankheitsfrühdagnostik erleichtert werden. Die Entwicklung neuer Methoden zur Krankheitsfrühdagnostik gewinnt zunehmend an Bedeutung. Bisherige Methoden sind zeitaufwändig und teuer. Das Resultat der Forschung im Bereich der IMS ist eine nicht-invasive, schnelle sowie präzise und weitaus kostengünstigere Methode zur Krankheitsfrühdagnostik.

Ziel dieser Arbeit ist es, die differenzielle Ionenmobilitätsspektrometrie (DMS) als eine Methode zur Messung spezifischer Cluster von volatilen Substanzen in der Ausatemluft des Menschen vorzustellen. Die aufgezeigten Ergebnisse der Analysen der Ausatemluft lassen auf die Reproduzierbarkeit am selben Probanden und die Diskriminierung von Gruppen schließen.

Zur Bildung eines Grundverständnisses für die Thematik der Ausatemluftanalyse werden zu Beginn der Aufbau und die Funktion der Lunge erläutert. Dabei soll der Funktion der Lunge als Ausscheidungsorgan eine besondere Bedeutung zukommen.

In dieser Arbeit werden Technologien vorgestellt, die bereits der Analyse der Ausatemluft dienen. Die differenzielle Ionenmobilitätsspektrometrie sowie deren Vorzüge zu den Analysemethoden der elektronischen Nase, Gaschromatografie und Ionenmobilitätsspektrometrie werden im Anschluss erläutert und dargelegt.

---

<sup>1</sup> Ausatemluft

Alle verwendeten Materialien und Methoden, die für die Messungen mit der DMS und die Auswertung der aufgenommenen Spektrogramme erforderlich sind, werden dem Leser im Lauf der Arbeit näher gebracht. Die Ergebnisse und Analysen der Messungen mit dem DMS-Analysegerät microAnalyzer™ der Firma Sionex aus Bedford, USA werden vorgestellt und später diskutiert. Sie sollen zeigen, dass die DMS eine Methode zur Analyse der Atematemluft darstellt und in der Medizin zu diesem Zweck angewandt werden kann.

## 2 Grundlagen

Folgend werden die Grundlagen bezüglich Lunge und Ausatemluftanalyse vermittelt und erläutert, um ein Grundverständnis für die Thematik zu schaffen. Zu Beginn werden Aufbau sowie Funktion der Lunge, insbesondere deren Funktion als Ausscheidungsorgan, beschrieben. Im Anschluss wird die Atemluftanalyse als eine Methode zur Erkennung von Krankheiten vorgestellt. Darauf folgt eine Erläuterung der technischen und physikalischen Grundlagen bisheriger Verfahren zur Ausatemluftanalyse.

### 2.1 Lunge

Die Lunge des Menschen ist ein Teil des komplexen Atmungssystems. Mithilfe der Atmungsorgane wird dem Organismus Sauerstoff zur Verfügung gestellt und überflüssiges Kohlendioxid ( $\text{CO}_2$ ) aus dem Körper entfernt. Das Atmungssystem trägt gemeinsam mit den Nieren zur Regulierung des Säure-Basen-Haushaltes bei. Die Atmungsorgane werden unterschieden in:

- luftleitende Anteile (obere und untere Luftwege) und
- die Lungenbläschen, sogenannte Alveolen.

Die Alveolen dienen dem eigentlichen Gasaustausch zwischen Atemluft und Blut.

Alle Luftwege stehen in direkter Verbindung mit der Umgebung. Pro Atemzug werden etwa 500 ml Luft eingeatmet. Ein erwachsener Mensch atmet etwa zwölfmal pro Minute. Die Lunge wird somit stark Pilzen, Bakterien und Viren aus der Umwelt ausgesetzt.

Der Aufbau sowie die Funktion der Lunge werden anschließend erläutert und die Aufgabe der Lunge als Ausscheidungsorgan dargelegt.

### 2.1.1 Aufbau und Funktion

Die Lunge ist für eine ausreichende Sauerstoffaufnahme und -versorgung verantwortlich. Sie besteht aus zwei räumlich und funktionell voneinander unabhängigen Lungenflügeln, mit denen sie das Herz umfasst. Dieses paarige Organ liegt im Brustkorb, dem sogenannten Thorax, und wird durch die Rippen geschützt. Die Form der Lunge ist durch umliegende Strukturen, wie Zwerchfell, Herz, Rippen, Luftröhre und Speiseröhre, geprägt. In Abbildung 1 ist der Aufbau der Lunge dargestellt.

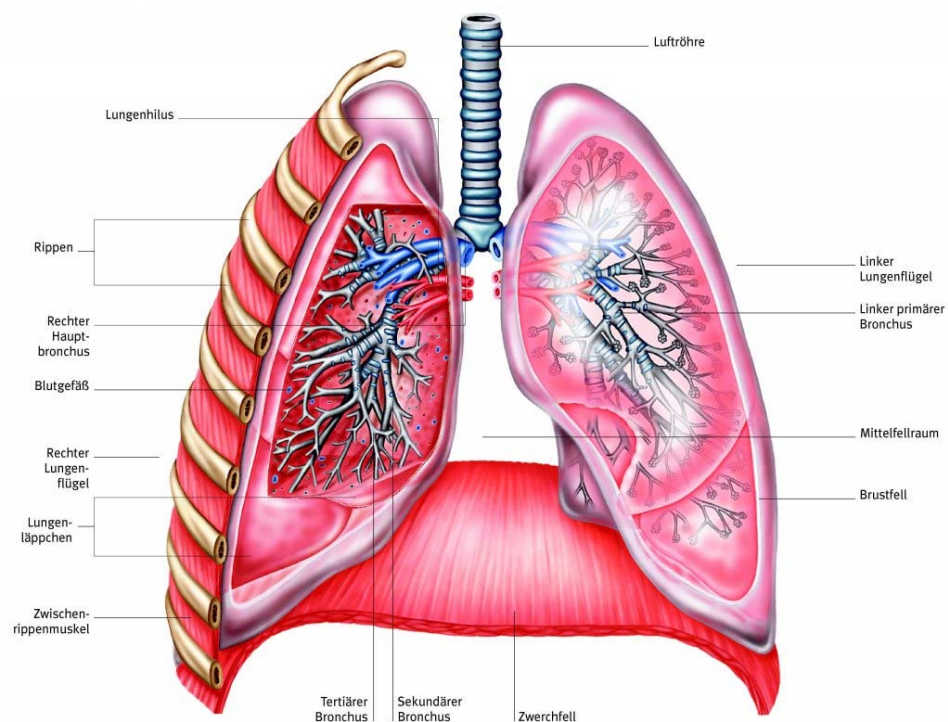


Abbildung 1: Aufbau der Lunge [1]

Zum Verständnis der Anatomie der Lunge ist es sinnvoll, den Weg der Atemluft zu verfolgen. Durch Mund und/oder Nase gelangt die Luft in den Körper. Danach strömt sie durch Rachen und Kehlkopf in die Luftröhre. Die ca. 20 cm lange Luftröhre verzweigt sich im Brustkorb in einen linken und rechten Hauptbronchus, der jeweils in die rechte bzw. linke Lungenhälfte führt. [2]

Die Hauptbronchien verzweigen sich in der Lunge insgesamt über zwanzigmal. Die rechte Lungenhälfte wird in drei und die linke in zwei Lungenlappen unterschieden. Diese können

noch weiter gegliedert werden. Am Ende der in den Lungenlappen immer weiter zunehmenden Aufzweigungen der Luftwege befinden sich die Alveolen. Diese sehr kleinen Strukturen besitzen einen Durchmesser von deutlich unter 1 mm. Trotz der geringen Größe ist ihr Vorkommen in der Lunge beachtlich. Geschätzte 300 Millionen Alveolen befinden sich in der Lunge. [2] Die einzelnen Alveolen sind weintraubenartig um die Bronchioli, die kleinsten Ausläufer der Bronchien, in Gruppen angeordnet. Der Luftaustausch stellt die Hauptaufgabe der Alveolen dar. Sie verfügen deshalb über einen speziellen Wandaufbau. In den Wänden der Lungenbläschen und der Bronchioli verlaufen kleinste Blutgefäße, die Kapillaren. Das sauerstoffarme Blut wird durch die Blutgefäße zu den Alveolen transportiert. Die Blutgefäße geben das Hauptendprodukt des Stoffwechsels, Kohlendioxid ( $\text{CO}_2$ ), an die Alveolen ab. In der Literatur ist oft nur von diesem Prozess die Rede. Jedoch werden auch andere Stoffwechselprodukte an die Alveolen abgegeben, auf die im Punkt 2.1.2 näher eingegangen wird.

Die Kapillaren nehmen parallel dazu Sauerstoff auf, mit dem das Blut angereichert wird. Das sauerstoffreiche Blut gelangt dann über die linke Herzhälfte in den großen Kreislauf.

### 2.1.2 Lunge als Ausscheidungsorgan

Lange Zeit wurde die Lunge als reines Atmungsorgan mit der Aufgabe der Aufnahme von Sauerstoff und der Abgabe von Kohlendioxid als Produkt des Energiestoffwechsels betrachtet. Die Austauschkapazität ist sehr hoch. Es werden etwa 16 Kubikmeter Luft pro Tag geatmet.

Bisher wurde vielfach zu wenig beachtet, dass die Lunge als Ausscheidungsorgan eine wichtige Rolle im Säure-Basen-Haushalt innehat. Die  $\text{CO}_2$ -Eliminierung des Organismus erfolgt beispielsweise über die Niere als Kohlensäure oder über die Lunge als gasförmiges  $\text{CO}_2$ . Es ist bekannt, dass langfristige Störungen der Nierenfunktion zu einer erhöhten Abatmung von  $\text{CO}_2$  über die Lunge führen. [3]



Andere Ausscheidungsfunktionen sind längst als Krankheitszeichen bekannt. So auch der „Phoeter ex orae<sup>2</sup>“ bei diabetischem Koma, der durch die Abatmung von Azeton auftritt. Andere leichtflüchtige Substanzen (z. B. ätherische Öle aus Lebensmitteln) sind ebenfalls in der Ausatemluft festgestellt worden, wie z. B. bei Knoblauch. Es muss also angenommen werden, dass über die Lunge viele leichtflüchtige Stoffwechselprodukte eliminiert werden können.

In der Ausatemluft findet sich ebenso eine Reihe von kleineren Molekülen, die möglicherweise Stoffwechselprodukte bestimmter Zellprozesse sind. Liegen Entzündungen der Lunge und der Atemwege vor, so befindet sich Wasserstoffperoxid in der Ausatemluft. [3] Weitere bekannte Entzündungsstoffe sind Leukotriene<sup>3</sup> und Stickstoffmonoxid (NO) als Produkt allergischer Entzündungen. Zudem ist bekannt, dass bei Lebererkrankungen Produkte des Leberstoffwechsels (Ethen, Ethan, Ethanol) vermehrt in der Ausatemluft zu finden sind. Die Analytkonzentrationen des Atemgases liegen im ppb- bis ppm-Bereich. [3]

Bereits vor mehr als dreißig Jahren berichtete Linus Pauling von der Entdeckung von mehr als 200 Stoffen in der Ausatemluft. [4] Ausgehend von diesen Kenntnissen besteht großes Interesse, die in der Ausatemluft enthaltenen Stoffe zu analysieren.

## 2.2 Atemluftanalyse zur Erkennung von Krankheiten

Atemluft stellt ein Substrat dar, das die Möglichkeit eröffnet, bestimmte Krankheitszeichen zu erkennen. Traditionell wurden Methoden zum Gaswechsel entwickelt, die primär nur die geatmeten Volumina messen sollten. Als Beispiel sind hier die Spirometrie und die in Folge entwickelten Methoden zur Beurteilung des Atemwiderstandes zu nennen.

---

<sup>2</sup> Mundgeruch

<sup>3</sup> Produkte des Arachidonsäurestoffwechsels der Leukozyten und Makrophagen

Später folgten Methoden der Ergo-oxy-spirometrie, wobei die Spirometrie<sup>4</sup> unter körperlicher Belastung mit der Messung der Sauerstoffaufnahme und der CO<sub>2</sub>-Abgabe kombiniert wurde. Im Laufe der Zeit wurden Methoden der mittelbaren Analyse ausgeatmeter Parameter über den Umweg der Sammlung des Atemkondensates [3] und der Gasanalysen mittels Gaschromatografie entwickelt, die letztlich beide auf Pauling [4] zurückgehen.

Spezielle Atemtests benutzen markierte Substrate, deren spezielle Stoffwechselprodukte in der Ausatemluft erkannt werden können, z. B. der C-Harnstoff-Atemtest zur Erkennung einer *Helicobacter pylori* - Infektion des Magens.

Im Folgenden wird auf Methoden eingegangen, bei denen Stoffwechselprodukte aus der Ausatemluft, sogenannte volatile<sup>5</sup> organische Verbindungen (VOCs), analysiert werden sollen.

---

<sup>4</sup> Verfahren zur Lungenfunktionsprüfung, Messen der Lungen- und Atemvolumina

<sup>5</sup> volatil (lat. volatilis) - flüchtig

## 2.3 Bisherige Methoden zur Atemluftanalyse

Im Laufe der Entwicklung der Technik haben sich viele Methoden zur Ausatemluftanalyse herauskristallisiert. Nachfolgend werden vier Methoden genannt und erläutert. Zu Beginn wird auf die elektronische Nase eingegangen. Anschließend werden Grundlagen der Gaschromatografie sowie Ionenmobilitätsspektrometrie erläutert, um darauf aufbauend das Prinzip der differenziellen Ionenmobilitätsspektrometrie näher zu bringen.

### 2.3.1 Elektronische Nase

Mithilfe der elektronischen Nase versuchten Forscher und Entwickler den Geruchssinn des Menschen technisch zu imitieren. Sie soll auch in der Atemluftanalyse eingesetzt werden.

1982 wurden erste technisch-sensorischen Messsysteme entwickelt, mit deren Hilfe der Geruchssinn technisch imitiert werden sollte. Es handelt sich um Chemosensorarrays, die in Kombination mit einer elektronischen Datenverarbeitung und Mustererkennung entwickelt wurden. [5] Diese Messsysteme sind dem menschlichen Geruchssystem nachempfunden. Die Riechzellen werden durch eine Anzahl von Gassensoren ersetzt, während die nachgeschaltete datentechnische Signalverarbeitung die Funktion des Gehirns widerspiegelt. Solche Messsysteme werden deshalb als „elektronische Nasen“ („eNose“) bezeichnet. [5] In Abbildung 2 wird eine solche elektronische Nase dargestellt.

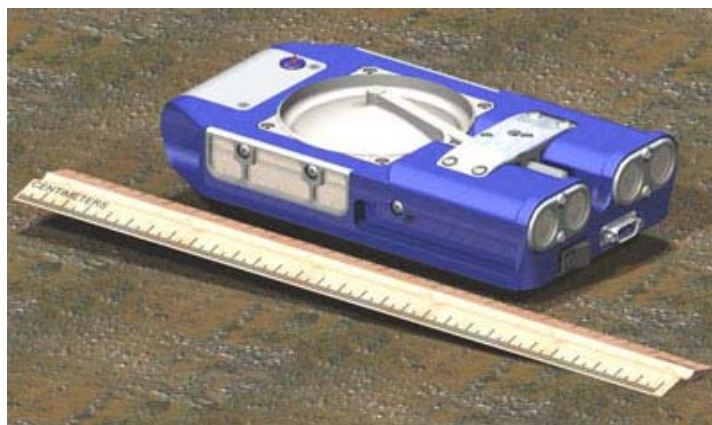


Abbildung 2: Beispiel für eine elektronische Nase [7]

Trotz Forschung und Weiterentwicklung der elektronischen Nase ist ein Vergleich ihrer Funktion mit dem Geruchssinn nicht möglich. Elektronische Nasen sind keine Geruchsmesssysteme, auch wenn ihre Bezeichnung darauf schließen lässt.

### 2.3.1.1 Funktionsweise

Chemosensorarrays sind erforderlich, um die grundlegenden Eigenschaften von Geruchsstoffen bzw. von gasförmigen Substanzen erfassen zu können. Die Erkennung von Einzelstoffen spielt dabei eher eine untergeordnete Rolle. „Entscheidend ist die Messung von übergreifenden chemischen Parametern, die eine Einordnung von Gasmischungen innerhalb eines chemischen Merkmalsraums ermöglichen.“ [5] S. 284

Die Signalstärke jedes Sensors wird vom Vorhandensein entsprechender Moleküle im Gasgemisch bestimmt. Jedes Gasgemisch erzeugt ein charakteristisches und wiedererkennbares Signalmuster durch die Sensoren einer elektronischen Nase. Mittels des dargestellten und erläuterten Messprinzips können sowohl Gase als auch Gasgemische unterschieden sowie wiedererkannt werden.

Technische Gassensoren weisen ein breitbandiges Ansprechen auf gasförmige Komponenten auf, d. h. chemisch ähnliche Substanzen werden auch mit einer ähnlichen Signalstärke detektiert. Abhängig vom eingesetzten Sensortyp können unterschiedliche Stoffe detektiert werden. Das Hauptproblem besteht darin, dass nur sehr begrenzte Stoffgruppen bestimmt bzw. gemessen werden können. Das bedeutet, dass zur Bestimmung von Stoffgemischen verschiedene Gassensoren in der elektronischen Nase verarbeitet sein müssen, um eine umfangreiche Analyse durchführen zu können. [5]

### 2.3.1.2 Elektronische Nase in der Medizin zur Atemluftanalyse

Die elektronische Nase wurde für verschiedene Untersuchungen verwendet, um Krankheitsmarker in der Ausatemluft zu erkennen. Der Nachteil dieser Methode liegt darin, dass die Messung nicht spezifisch bestimmte Substanzen erkennen kann, sondern lediglich ein Muster von Reaktionen auf die verschiedenen Sensoren ergibt. Außerdem wird die Reaktion

stark von der Luftfeuchte beeinflusst, die bekanntermaßen in der Ausatemluft bei fast 100 % liegt. Die Stärke der elektronischen Nase, ein bestimmtes, bekanntes und „erlerntes“ Substanzgemisch zu erkennen, kann in der Atemluftanalyse nicht zur Anwendung kommen, da die Atemluft ein Gemisch unbekannter Stoffe darstellt. Die bisher vorliegenden Daten [8, 9] geben nur wenig Hoffnung, dass die elektronische Nase in der medizinischen Diagnostik Anwendung finden wird. Es kann eher erwartet werden, dass bekannte Stoffe in der Atemluft, z. B. vorher verabreichte Medikamente, wiedergefunden werden.

### 2.3.2 Gaschromatografie

Bei der Chromatografie handelt es sich um ein physikalisch-chemisches Trennverfahren, bei dem sich die zu trennenden Substanzen, sogenannte Analyten, zwischen zwei nicht mischbaren Phasen<sup>6</sup> verteilen. [10]

Die in der Chromatografie existierenden zwei nicht mischbaren Phasen werden in eine stationäre und eine mobile Phase unterschieden. Die stationäre Phase verbleibt immer an einer Stelle, in der Trennsäule, während die mobile Phase die chromatografische Trennstrecke in einer Richtung durchströmt. Dadurch wird der Stofftransport gewährleistet. Nur fluide Stoffe können als mobile Phasen zum Einsatz kommen. Dementsprechend wird in zwei Verfahren unterteilt: in die Flüssigchromatografie und die Gaschromatografie (GC). [10]

Die GC beruht auf der Verteilung und/oder Adsorption. Voraussetzung dafür ist, dass die zu untersuchenden Substanzen entweder gasförmig vorliegen oder sich durch Verdampfen möglichst unzersetzt in den gasförmigen Zustand überführen lassen. Die gasförmigen oder verdampften Substanzen werden mit einem Trägergasstrom durch eine Trennsäule transportiert. [11]

Je nach Aggregatzustand der stationären Phase wird in die Gas-Flüssig-Chromatografie (GLC) und die Gas-Fest-Chromatografie (GSC) unterschieden. Die stationäre Phase kann ein festes Adsorptionsmittel sein. An dessen aktiver Oberfläche werden die flüchtigen Analyten durch reversible Adsorption kurzfristig festgehalten. In diesem Fall ist von der

---

<sup>6</sup> stofflicher Aggregatzustand; besteht aus einem Feststoff oder Gas

Gasadsorptionschromatografie die Rede. Eine weitere Möglichkeit ist, dass die stationäre Phase aus einer nicht-flüchtigen Flüssigkeit besteht. Sie haftet als dünner Film auf einer Trägeroberfläche oder ist chemisch an ihr gebunden. Die flüssige stationäre Phase wirkt somit als eine Art Lösemittel, in dem sich die flüchtigen Analyten teilweise lösen. Diese Art der Gaschromatografie wird als Gasverteilungschromatografie bezeichnet.

1950 wurde die GC von Erika Cremer als Gasadsorptionschromatografie vorgestellt. Die Gasverteilungschromatografie wurde 1952 entdeckt. In den 1980er Jahren entwickelte sich die GC durch die rasant fortschreitende Computertechnologie weiter und etablierte sich als Analyseverfahren. [11] Seit langem gibt es Bestrebungen, die Ausatemluft mithilfe der GC zu analysieren. 1971 verwendete Linus Pauling die Gasverteilungschromatografie, bei der er mehr als 200 Stoffe in der Ausatemluft entdeckte. [4] Heute findet die GC in vielen Bereichen Anwendung. Neben Substanzeanalysen wird sie für die Ausatemluftanalyse eingesetzt.

### 2.3.2.1 Aufbau eines Gaschromatografen

Ein Gaschromatograf besitzt eine oder mehrere Gasflaschen mit Reduzierventilen für Trägergase und Brenngase. Das von dort entnommene Trägergas wird druck- oder strömungsgeregelt dem Probenaufgabesystem des Gaschromatografen zugeführt. Das Kernstück des Gaschromatografen, die Trennsäule, befindet sich in einem thermostatisierten Ofen. Dort kann die Trennsäule bis auf 450°C erhitzt werden. Am Ende der Trennsäule befindet sich ein Detektor, der die Änderung der Zusammensetzung des Trägergases beim Erscheinen einer getrennten Substanz registriert. Diese Änderung wird daraufhin in ein elektrisches Signal umgewandelt und über einen Verstärker an ein Datensystem, z. B. einen Computer, zur weiteren Auswertung übermittelt. Daraus resultiert ein Chromatogramm. Die Anzahl der Peaks entspricht der Anzahl der aufgetrennten Probenkomponenten. [11] „Die Auswertung der Detektorsignale und die Einstellung der Gasflüsse, Ventile und Temperaturen im Injektor, Säulenofen sowie Detektor werden heute mit Hilfe einer Software vorgenommen, die die Methoden an den GC weitergeben.“ [11] S. 5 Der Aufbau eines Gaschromatografen wird in Abbildung 3 schematisch dargestellt.

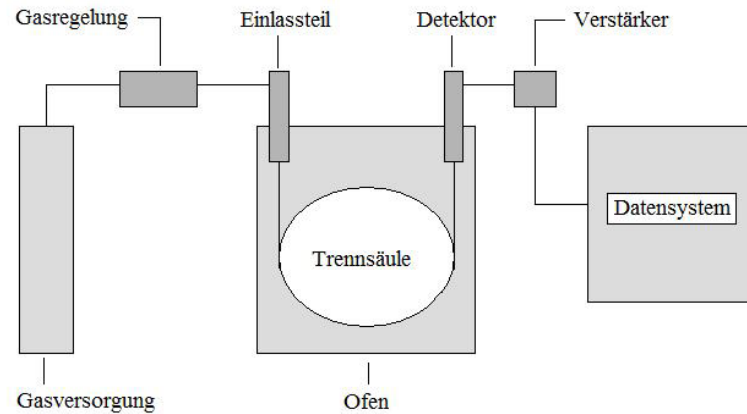


Abbildung 3: Aufbau eines Gaschromatografen

### 2.3.2.2 Retentionszeit

Die eigentliche Trennung durch den Gaschromatografen kommt durch die Retention zu Stande. Die Retention soll anhand der Gasverteilungschromatografie erläutert werden. Die Stoffmoleküle werden mithilfe des Trägergases durch die Trennstrecke transportiert. Zum besseren Verständnis soll davon ausgegangen werden, dass je ein Molekül der mobilen Phase und des flüchtigen Analyten zur gleichen Zeit in die Säule eintreten. Das Molekül der mobilen Phase wandert dabei stetig durch die Säule, während sich das Molekül des Analyten dem Transport zeitweise entzieht. In dieser Zeit diffundiert dieses Molekül in die stationäre Phase hinein und wieder heraus. Eine weitere Möglichkeit ist, dass das betreffende Molekül an der Oberfläche der stationären Phase kurzzeitig aufgrund der Adsorption festgehalten wird. Die Trennstrecke wird somit von diesem Molekül langsamer zurückgelegt als von dem Molekül der mobilen Phase. Die dadurch auftretende Verzögerung der Wanderungsgeschwindigkeit wird als chromatografische Retention bezeichnet. Das Molekül des Analyten wandert mit der Geschwindigkeit des Trägergases, solange es sich darin aufhält.

Die Aufteilung eines flüchtigen Analyten zwischen den beiden Phasen, die als Verteilungsvorgang bezeichnet wird, rührt daher, dass die Moleküle permanent zwischen den beiden Phasen hin und her pendeln. Wird der Fluss des Trägergases beispielsweise abgestellt, so stellt sich nach einiger Zeit aufgrund der beidseitigen Diffusion ein Gleichgewicht ein. Dieses Gleichgewicht kann mithilfe einer Gleichgewichtskonstanten näher beschrieben werden. Wird das Trägergas daraufhin wieder eingeströmt, so werden die Moleküle von der

Strömung erfasst. Die Molekülhaufen werden aufgrund der Querdiffusion zusammengehalten, d. h. an der Rückfront des Molekülhaufens ist nun nur noch der Übergang von der stationären in die Gasphase möglich. An der Front der Moleküle ist nur der Übergang von der Gas- in die stationäre Phase möglich, da die Moleküle, die zurückdiffundieren können, noch nicht vorhanden sind. Dort, wo sich die beiden Molekülhaufen überlappen, ist ein Gleichgewichtszustand vorhanden. Angetrieben durch das Trägergas bewegt sich die Molekülzone durch die Trennsäule, ist jedoch aber langsamer als jenes selbst. „Die gaschromatografische Wanderung wird im Grunde genommen durch die permanente Störung des Gleichgewichts hervorgerufen.“ [10] S.7 Am Ende der Trennsäule treffen die Molekülhaufen auf den Detektor, wo diese als Peak registriert und gemessen werden. Der Verteilungsvorgang und die gaschromatografische Wanderung werden in Abbildung 4 schematisch dargestellt.

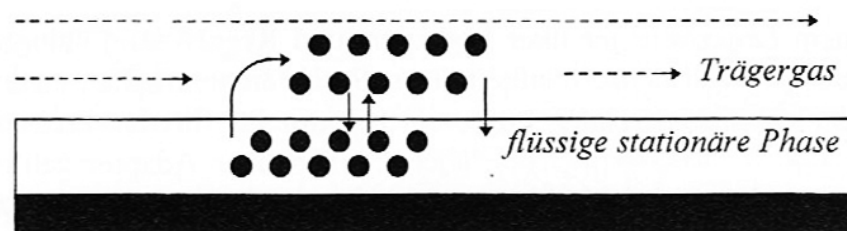


Abbildung 4: Verteilungsvorgang und gaschromatografische Wanderung [10] S. 6

Die das Gleichgewicht zwischen den in die stationäre Phase hinein diffundierenden und zurückdiffundierenden Molekülen beschreibende Gleichgewichtskonstante wird auch als Verteilungskonstante ( $K_C$ ) bezeichnet. Diese gibt an, wie groß die Konzentration eines Stoffes in der stationären Phase ( $C_S$ ) im Verhältnis derer in der mobilen Phase ( $C_M$ ) ist.

In der Gaschromatografie stimmt das Volumen der mobilen Phase ( $V_M$ ) mit dem der Gasphase ( $V_G$ ) überein. Die Verteilungskonstante  $K_C$  setzt sich aus dem Mengenverhältnis  $k$  des Analyten ( $i$ ) in den beiden Phasen und deren Volumenverhältnis ( $V_G/V_S$ ) zusammen. Das Mengenverhältnis  $k$  wird auch Retentionsfaktor genannt. Eine wichtige Säulenkonstante ist das Phasenverhältnis ( $\beta$ ). In folgenden Gleichungen werden die genannten Verhältnisse für eine flüssige stationäre Phase beschrieben:



$$k = \frac{W_{i(S)}}{W_{i(M)}} \quad (2.1)$$

$$\beta = \frac{V_M}{V_S} = \frac{V_G}{V_S} \quad (2.2)$$

$$K_C = k \cdot \beta \quad (2.3)$$

Zwei Stoffe werden voneinander getrennt, wenn deren Verteilungskonstanten sich unterscheiden. Das Phasenverhältnis ist als Säulenkonstante für alle Stoffe gleich. Entscheidend ist das Mengenverhältnis  $k$ . Ist beispielsweise  $k = 2$ , dann ist die Menge dieses Stoffes in der stationären Phase zweimal so groß wie die in der Gasphase. Das wiederum heißt konkret, dass auf jedes Molekül in der Gasphase zwei Moleküle in der stationären Phase treffen. Das Gleichgewicht zwischen den beiden Phasen muss aufrecht erhalten werden, sodass für jedes Molekül, das aus der Gasphase in die stationäre Phase übertritt, ein anderes aus der stationären Phase in die Gasphase diffundieren muss. Als Folge dessen verbleibt jedes Molekül der stationären Phase zweimal so lange in jener, bevor es in die Gasphase übergehen kann. Das Mengenverhältnis  $k$  gibt also ebenfalls Aufschluss über die Verweilzeiten eines Stoffes in den beiden Phasen. Da die Verweilzeiten das Retentionsverhalten eines Stoffes bestimmen, ist dieser Zusammenhang von großer Bedeutung. [10]

Die gesamte Verweildauer eines Stoffes in der Trennsäule erstreckt sich über die Zeit von der Probenaufgabe bis zum Auftreffen der Ionen an dem Detektor und der damit verbundenen Ausgabe des Peakmaximums. Diese Zeit entspricht der gesamten Retentionszeit  $t_R$ . Die größte Schwierigkeit besteht darin, die Verweilzeiten des Stoffes in der stationären und in der Gasphase mithilfe der Gesamtretentionszeit zu ermitteln. Die Bestimmung der Verweilzeit in der Gasphase erfolgt mittels eines Stoffes, der sich in der stationären Phase nicht löst. Dieser wandert dementsprechend mit der Geschwindigkeit des Trägergases durch die Säule. Solch ein Stoff kann z. B. ein Inertgas, wie Luft, sein, wenn eine flüssige stationäre Phase zum Einsatz kommt. Dazu wird ein Detektor benötigt, der den Luftpeak bzw. Inertpeak mit der Durchflusszeit  $t_M$ , anzeigt.

Die Verweilzeit eines Stoffes in der flüssigen stationären Phase kann nicht unmittelbar bestimmt werden. Sie ergibt sich aus der Differenz zwischen der Gesamtretentionszeit sowie

der Durchflusszeit und wird als reduzierte Retentionszeit ( $t'_R$ ) bezeichnet. In Form einer Gleichung lässt sich dies wie folgt ausdrücken:

$$t'_R = t_R - t_M \quad (2.4)$$

$$k = \frac{W_{i(S)}}{W_{i(M)}} = \frac{t'_R}{t_M} \quad (2.5)$$

Als Grundlage für die qualitative Identifizierung und die quantitative Analyse dienen die bestimmten Retentionszeiten, wodurch eine Peakerkennung stattfinden kann. Die Trennbarkeit zweier Stoffe lässt sich mithilfe des Verhältnisses der reduzierten Retentionszeiten beschreiben, das als relative Retention ( $r$ ) bezeichnet wird.

### 2.3.2.3 Trennsäulen

In der GC werden zwei prinzipiell unterschiedliche Typen von gaschromatografischen Trennsäulen eingesetzt: zum einen die gepackte Trennsäule und zum anderen die Kapillartrennsäule. In Tabelle 1 werden gepackte Säulen den Kapillarsäulen gegenübergestellt.

Tabelle 1: Gegenüberstellung gepackte Säule und Kapillarsäule [11]

	<b>Gepackte Säulen</b>	<b>Kapillarsäulen</b>
<b>Material</b>	Glas, Stahl	Quarz (fused-silica mit Polyimidüberzug)
<b>Länge</b>	0,5 – 3 m	10 – 100 m
<b>Innendurchmesser</b>	2 – 5 mm	0,05 – 0,75 mm
<b>Stationäre Phase</b>	Inertes Trägermaterial	SCOT <sup>7</sup> = Dünnschichtsäulen WCOT <sup>8</sup> = Dünnschichtsäulen, PLOT <sup>9</sup> = mikrogepackte Säulen

<sup>7</sup> SCOT: Support coated open tubular

<sup>8</sup> WCOT: Wall coated open tubular

<sup>9</sup> PLOT: Porous layer open tubular

Gepackten Säulen bestehen aus einem Glas- oder Metallrohr und sind mit einem festen Trägermaterial gefüllt. [11] Sie weisen eine hohe Stabilität über längere Zeit auf und besitzen zudem eine robuste Bauart. Das sind Gründe dafür, dass sie teilweise noch heute in der Gaschromatografie verwendet werden. Das Trennvermögen dieser Säulen ist stark begrenzt. Aus diesem Grund wurden 1957 die sogenannten Kapillarsäulen eingeführt, deren Trennleistung und Handhabung deutlich besser sind. [10] Damit konnten wesentlich längere und flexible Säulen in der GC eingesetzt werden. Nachteile dieser Säulen sind die sehr kleine Probenkapazität und dementsprechend auch die geringere Nachweisempfindlichkeit. Heute finden Fused-Silica-Kapillaren weitverbreitete Anwendung. Diese werden aus „synthetischem Quarz“ (engl.: fused silica) hergestellt.

Die Wahl der Trennsäulen ist von vielen Faktoren abhängig. Rein analytische und chromatografische Kriterien spielen eine wichtige Rolle, aber auch instrumentelle Aspekte sind von entscheidender Bedeutung.

#### 2.3.2.4 Betriebsbedingungen

Um eine erfolgreiche GC-Analyse durchführen zu können, müssen die Einstellungen des Messsystems so gewählt werden, dass ein ordnungsgemäßer Betrieb gewährleistet wird. Die wichtigsten Parameter sind die Trägergasströmung und die Säulentemperatur. Die Wahl der richtigen Trennsäule wird vorausgesetzt.

Typische Trägergase sind Helium, Stickstoff und Wasserstoff. Die Wahl der Trägergase richtet sich nach dem Detektor, der Trennleistung und den Kosten. Die Gase sollten über eine größtmögliche Reinheit verfügen. Bei der Analytik im Spurenbereich sollte diese 99,9995% betragen [11]. Bei schlechterer Reinheit werden sogenannte Gasreinigungssysteme (z. B. Kartuschen mit Aktivkohle) in die Gasversorgung vor dem GC eingebaut.

Das Trägergas wird entweder durch eine Druckgasflasche (mit 100 – 200 bar) oder einen Gasgenerator dem GC zugeführt. Vor dem GC wird es mithilfe von Reduzierventilen und Druckreglern auf den niedrigeren Arbeitsdruck von 5 bar reduziert. [11] Um die Ergebnisse der Analysen reproduzieren zu können, muss die Trägergasströmung ebenfalls reproduzierbar

sein. Unter Anwendung eines Druckreglers, der den Säulendruck, oder eines Strömungsreglers, der die Trägergasströmung konstant hält, ist dies möglich.

Eine Erhöhung der Trägergasströmung führt zu einer Beschleunigung der Wandergeschwindigkeit der Stoffe in der Trennsäule, was wiederum die Analysezeit minimiert.

Die Säulentemperatur ist vom Anwender einstell- und veränderbar. „Als Faustregel gilt: Eine Temperaturerhöhung um 25°C reduziert die Retentionszeit um die Hälfte.“ [10] S. 113 Dies beruht auf der Tatsache, dass die Wanderungsgeschwindigkeit der Stoffe exponentiell zur Temperatur ansteigt.

#### 2.3.2.5 Probenaufgabe

Mithilfe der GC können alle verdampfbaren Stoffe analysiert werden. Dabei kann es sich um gasförmige, flüssige Stoffe oder Feststoffe handeln. Wichtig für die GC ist, dass die Stoffe entweder flüchtig sind oder in den flüchtigen Aggregatzustand überführt werden können. Abhängig von der Art der Probe, der Dimension der Säule und der Probenmenge, werden unterschiedlichste Probenaufgabetechniken verwendet.

Die Probenaufgabe soll spontan erfolgen und die Probe unverfälscht in die Trennsäule überführt werden. [10] Im Injektor werden zuvor alle nichtflüchtigen Bestandteile abgeschieden. Eine Verunreinigung der Trennsäule wird so vermieden. In der GC wird mit sehr geringen Probenmengen gearbeitet. Das führt besonders bei der manuellen Zufuhr der Proben häufig zu Fehlern. Heutzutage werden deshalb sogenannte Autosampler<sup>10</sup> verwendet.

Für die Probenaufgabe einer gasförmigen Probe kann eine Gasdosierschleife verwendet werden. Eine Alternative dazu stellt eine gasdichte Spritze dar, mit der die Gasprobe in den Injektor des Gaschromatografen injiziert wird. [10]

---

<sup>10</sup> automatisierte Probenaufgabe; ermöglichen Verdünnen, Mischen, Derivatisieren sowie Injizieren der Probe ohne manuellen Eingriff

### 2.3.2.6 Detektionsmöglichkeiten der Gaschromatografie

Beim Verlassen der Trennsäule liegt eine chromatografisch reine Substanz vor, die ideale Messbedingungen für eine Analyse durch einen Detektor bietet. Als Detektor wird ein Messgerät bezeichnet, das eine physikalische Eigenschaft oder eine Reaktion eines mithilfe der Gaschromatografie getrennten Stoffes in einen Messwert umwandelt. Als Endergebnis der Analyse liefert der Detektor ein Chromatogramm.

#### 2.3.2.6.1 Detektoren in der Gaschromatografie

Die Standarddetektoren in der GC werden nach ihren physikalischen Prinzipien in konzentrations- und massenstromempfindliche Detektoren unterschieden.

Bei der ersten Detektorgruppe ist das Signal proportional zur momentanen Konzentration eines Stoffs  $i$  im Detektorvolumen, bei massenstromempfindlichen Detektoren jedoch proportional zum Massenstrom. Das vom Detektor erzeugte zeitlich veränderliche elektrische Signal wird registriert und ergibt das eigentliche Chromatogramm. Der Konversationsfaktor  $S_i$  beschreibt die Empfindlichkeit des Detektors für den Stoff  $i$  und ist abhängig vom Messprinzip des Detektors. In Tabelle 2 werden diese Zusammenhänge in Form von Gleichungen [10] beschrieben.

Tabelle 2: Berechnung der Empfindlichkeit gaschromatografischer Detektoren [10]

Konzentrationsempfindliche Detektoren	Massenstromempfindliche Detektoren
$S_i = \frac{E_i}{C_i} = \frac{A_i \cdot F_C}{W_i} \quad (2.6)$	$S_i = \frac{E_i}{M_i} = \frac{A_i}{W_i} \quad (2.7)$

$S_i$  Detektorempfindlichkeit für Stoff  $i$  in mV mg/ml bzw. A s/g

$E_i$  Detektorsignal in mV oder A

$C_i$  Konzentration des Stoffs  $i$  im Trägergas in der Detektorzelle in mg/ml

$A_i$  Integral des Detektorsignals  $E_i$  für den Stoff  $i$  (Peakfläche in mV min bzw. A s)

$F_C$  Trägergasstrom in ml/min, korrigiert von Raumtemperatur  $T_R$  auf die Detektortemperatur  $T_D$  in K

$M_i$  Massenstrom in g/s

$W_i$  Menge des Stoffes  $i$  in g bzw. mg

Die Eigenschaften der konzentrationsempfindlichen Detektoren werden, anders als die der massenstromempfindlichen Detektoren, von der Trägergasströmung beeinflusst.

Ein Beispiel für einen konzentrationsempfindlichen Detektor ist der Wärmeleitfähigkeitsdetektor (WLD). Der Flammenionisationsdetektor (FID) ist ein Beispiel für einen massenstromempfindlichen Detektor.

Folgend sollen der Elektroneneinfangdetektor als wichtigster Strahlungsionisationsdetektor und das Massenspektrometer als Detektor dargelegt und erläutert werden.

#### 2.3.2.6.2 Elektroneneinfangdetektor

Der Elektroneneinfangdetektor ist der am häufigsten eingesetzte Strahlungsionisationsdetektor. Er ist konzentrisch aufgebaut und besteht aus einer Ionisationskammer. In ihr befindet sich ein konzentrisch gebogenes Nickelblech, dessen Oberfläche mit einer dünnen Schicht  $^{63}\text{Ni}$  versehen ist.

Das Trägergas wird der  $\beta$ -Strahlung des  $^{63}\text{Ni}$  ausgesetzt, wodurch neben Trägergasionen langsame Elektronen gebildet werden. Die langsamen Elektronen wandern zur Sammelelektrode. Die Elektronen ergeben den Grundionisationsstrom.

Das freie Elektron lagert sich auf dem Weg zur Sammelelektrode an einem Molekül des Analyten, das eine gewisse Elektronenaffinität besitzt, an. Dies führt zur Bildung eines negativen Molekülions. Die Elektronen werden auf diesem Wege „eingefangen“. Die Zahl der freien Elektronen wird kleiner. Resultat daraus ist die Verringerung des Grundionisationsstroms, die das eigentliche Detektorsignal darstellt. Der reduzierte Strom wird als Signaländerung (Peak) registriert.

Die Verminderung des Grundionisationsstroms ergibt sich aus der um mehrere Größenordnungen geringeren Driftgeschwindigkeit der negativen Molekülionen. Diese beträgt im Vergleich zu der Driftgeschwindigkeit der Elektronen ( $10^5$  cm/s) lediglich 10 cm/s. [10] Die negativen Molekülionen und die positiven Trägergasionen können bereits auf dem Weg zur Sammelelektrode unter der Rückbildung der beiden elektrisch neutralen Produkte Trägergas und Molekül rekombinieren.

#### 2.3.2.6.3 Massenspektrometer

Mithilfe spektroskopischer Verfahren ist eine eindeutige Identifizierung der getrennten Stoffe möglich. Neben zahlreichen anderen spektroskopischen Verfahren wird auch die Massenspektrometrie (MS) mit der GC kombiniert. Sie zeichnet sich besonders durch ihre hohe Empfindlichkeit und Registriergeschwindigkeit aus. Die GC/MS-Kopplung spielt daher heute eine wichtige Rolle für die Stoffidentifizierung.

Die Massenspektrometrie ist universell oder selektiv einsetzbar und nachweisempfindlich. Die Analyten werden in einem Ionisationsraum schnellen Elektronen ausgesetzt und zerfallen auf eine für jede Substanz typische Weise (Massenspektrum). Die entstandenen Molekülionen werden in einem Analysatorraum nach ihrem Masse-zu-Ladungsverhältnis getrennt und durch einen Sekundärelektronenvervielfacher gezählt. [11]

Zur Verwirklichung einer GC/MS-Kopplung werden heute meist Kapillarsäulen verwendet, die direkt bzw. über eine geheizte Transferleitung an die Ionenquelle angeschlossen werden. Abbildung 5 stellt den Aufbau einer GC/MS-Kopplung schematisch dar.

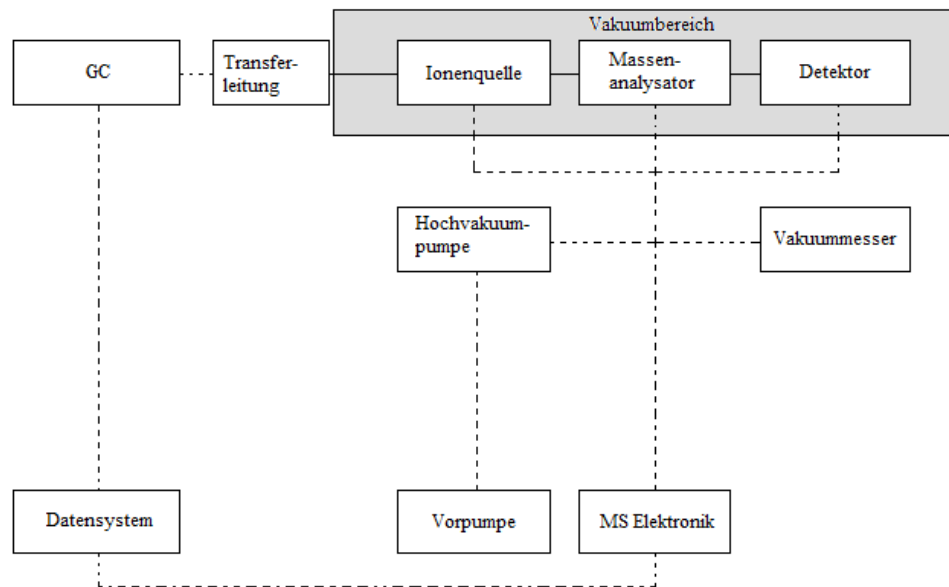


Abbildung 5: Aufbau einer GC/MS-Kopplung [10]

Es gibt zwei Gerätetypen der GC/MS-Kopplung: zum einen die Quadrupol- und zum anderen die Ion-Trap-Geräte, deren Massenanalysatoren sich voneinander unterscheiden. Die Detektion der Ionen wird heute durch Photomultiplier oder Elektronenmultiplier realisiert.

### 2.3.3 Ionenmobilitätsspektrometrie

Eine weitere Methode zur Ausatemluftanalyse stellt die Ionenmobilitätsspektrometrie (IMS) dar. Folgend wird die Technik sowie die Physik erläutert, die hinter dem Begriff „IMS“ steht.

#### 2.3.3.1 Allgemeine Grundlagen

Die Ionenmobilitätsspektrometrie (IMS) ist 1970 unter dem Namen Plasma-Chromatografie eingeführt worden. Sie zeichnet sich durch niedrige Nachweisgrenzen, die sich im unteren ppb-Bereich befinden, kurze Analysezeiten und die Detektierbarkeit unterschiedlicher chemischer Substanzen bei Umgebungsdruck aus. [12]

In der IMS werden die in einem Trägergas vorliegenden Analyten durch eine Ionisationsquelle ionisiert. Die erzeugten Ionen gelangen durch ein sich periodisch öffnendes Gitter in die Driftstrecke. In dieser ist ein äußeres, möglichst homogenes elektrisches Feld



etabliert. Die Ionen wandern dabei in Richtung einer Elektrode. Aufgrund unterschiedlicher Ladung, Masse und/oder räumlicher Struktur der Ionen erreichen diese verschiedene Driftgeschwindigkeiten und werden so voneinander getrennt. Anschließend werden die Ionen von einem Detektor registriert.

### 2.3.3.2 Aufbau, Funktion und Komponenten

Zu den Hauptkomponenten eines IMS gehören der Reaktions- bzw. Ionisationsraum, in dem die Erzeugung der Ionen stattfindet, der Driftraum für deren Trennung und der Detektor am Ende der Driftstrecke zur Registrierung der Ionenladungen. Weitere Elemente stellen das Probeneinlasssystem, das Schaltgitter sowie das Apertur- bzw. Abschirmgitter dar. In Abbildung 6 ist dieser Aufbau schematisch dargestellt.

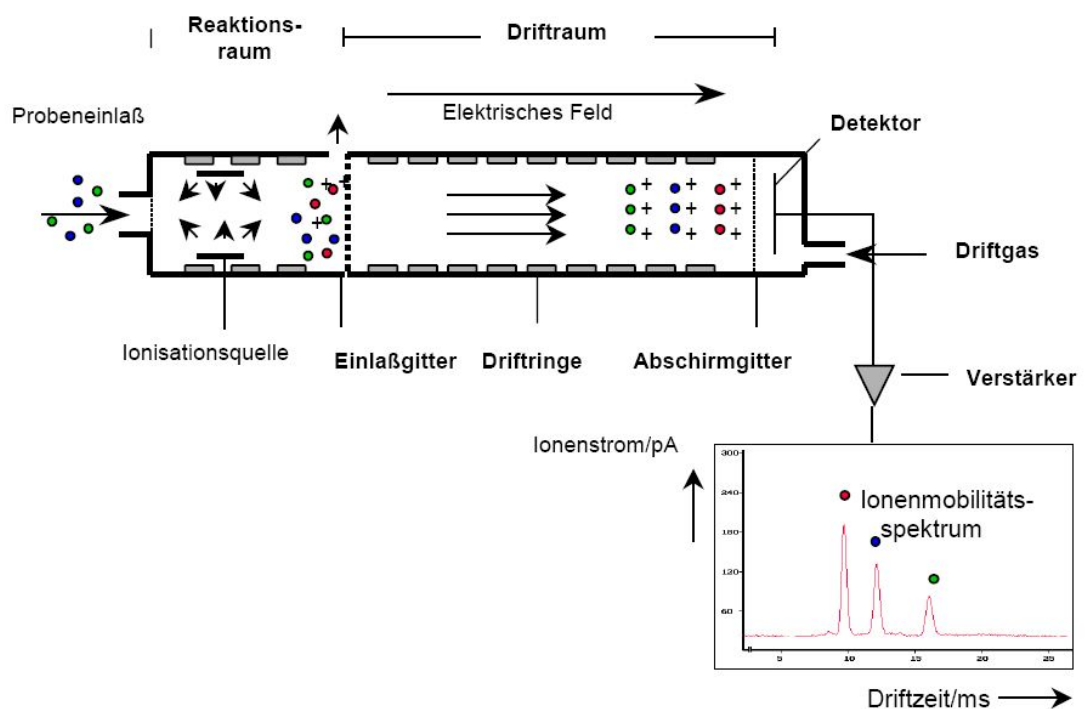


Abbildung 6: Schematische Darstellung eines IMS [13]

### Probeneinlasssysteme

Das Probeneinlasssystem dient zur kontrollierten Zuführung der zu untersuchenden Analyten in den Reaktionsraum des IMS. [13] Für gasförmige Proben wird ein Membraneinlass verwendet, um den Analyten mittels Permeation<sup>11</sup> oder Diffusion dem IMS zuzuführen. Die gasförmigen Moleküle permeieren durch die Membran und gelangen so in den Reaktionsraum. In der Messröhre tritt damit eine geringe Feuchtigkeit und Partikelanzahl auf. Dadurch wird die Ionenbildung kaum beeinflusst. [13] Eine kontinuierliche Analyse der Umgebungsluft ist auch bei niedrigen Temperaturen möglich. Als Nachteil ist anzuführen, dass sich das Ansprechverhalten sowie das Nachweisvermögen verschlechtern. Grund dafür ist der geringe Anteil an Molekülen, der durch die Membran hindurch gelassen wird.

### Schaltgitter

Das Schaltgitter eines IMS trennt den Reaktionsraum, in dem die Ionenerzeugung stattfindet, vom Driftraum, in dem die eigentliche Zerlegung des Ionengemisches erfolgt. Die im Reaktionsraum erzeugten Ionen gelangen durch das periodische Öffnen und Schließen des Schaltgitters kontrolliert in die Driftstrecke des IMS. Das Gitter kann durch zwei verschiedene Gittertypen realisiert werden. Es kann ein Bradbury-Nielsen-Gitter oder ein Tyndall-Gitter verwendet werden. [13]

Das Gitter ist normalerweise geschlossen. Die Ionen passieren das Gitter nicht. Wird das Gitter durch ein Rechtecksignal geöffnet, tritt ein Teil der Ionenschwärme durch das Gitter hindurch und gelangt in den Driftraum. Je kürzer die Impulsdauer des Rechtecksignals ist, desto schärfer ist die zeitliche Auflösung des detektierten Signals. Die kürzere Öffnungsdauer des Gitters verringert gleichzeitig die Anzahl der Ionen, die in den Driftraum gelangen, und damit auch die Empfindlichkeit des IMS. [13] Die Öffnungsdauer beträgt üblicherweise zwischen 10 ns bis 1 ms.

In den meisten Spektrometern befindet sich ca. 0,5 bis 2 mm vor dem Detektor, der Faraday-Platte, ein weiteres Gitter. [13] Dieses wird als Apertur- bzw. Abschirmgitter bezeichnet.

---

<sup>11</sup> Vorgang, bei dem ein Stoff (Permeat) einen Festkörper durchdringt oder durchwandert; Triebkraft ist ein Konzentrations- oder Druckgradient

Seine Aufgabe besteht darin, die Faraday-Platte von dem elektrischen Feld der eintreffenden Ionen abzuschirmen und so einer Peakverbreiterung entgegenzuwirken. Ohne dieses Gitter würden nicht nur die aufprallenden Ionenladungen durch den Detektor registriert werden, sondern auch herannahende Ionen.

### Messröhre und Driftstrecke

Der Aufbau der Messröhren ist im Prinzip immer der gleiche. Lediglich deren Dimensionen können variieren. In Abbildung 7 ist eine typische Messröhre mit ihren wichtigsten Bestandteilen dargestellt.

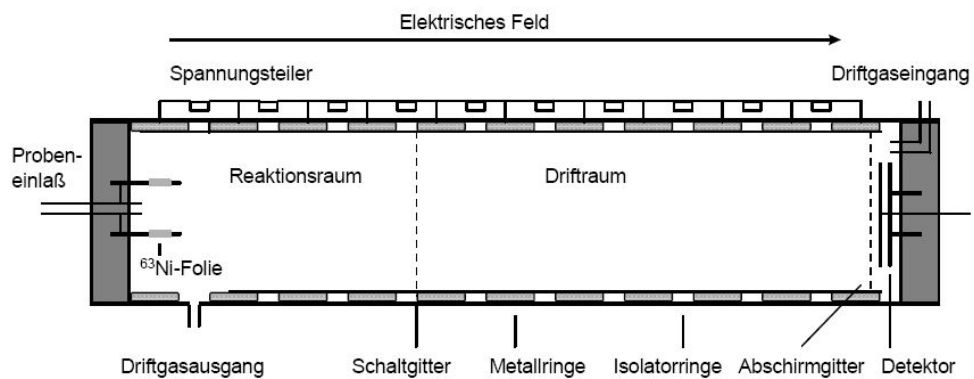


Abbildung 7: Schematische Darstellung einer Driftröhre [13]

Die Messröhren sind stapelförmig aus Metall- und Isolatorringen, die aus Glas, Keramik oder Teflon bestehen, aufgebaut. Damit wird eine Homogenität des elektrischen Feldes ermöglicht. Mithilfe von Spannungsteilern, die am Röhrenmantel angebracht sind, erhalten die einzelnen Metallringe unterschiedliche Potentiale. Die Spannungen liegen zwischen 1000 und 5000 V, wodurch in der Röhre Feldstärken von 150 bis 350 V/cm generiert werden.

Bei den meisten Spektrometern muss die Hochspannung umgepolt werden, um die positiven und negativen Ionen detektieren zu können. Es existieren aber auch Geräte, die über zwei Driftröhren verfügen.

### Driftgasfluss

Für die Einleitung des Driftgases gibt es zwei Möglichkeiten. Das Driftgas kann unidirektional oder bidirektional in das IMS eingeleitet werden. Beide Varianten sind in Abbildung 8 schematisch dargestellt.

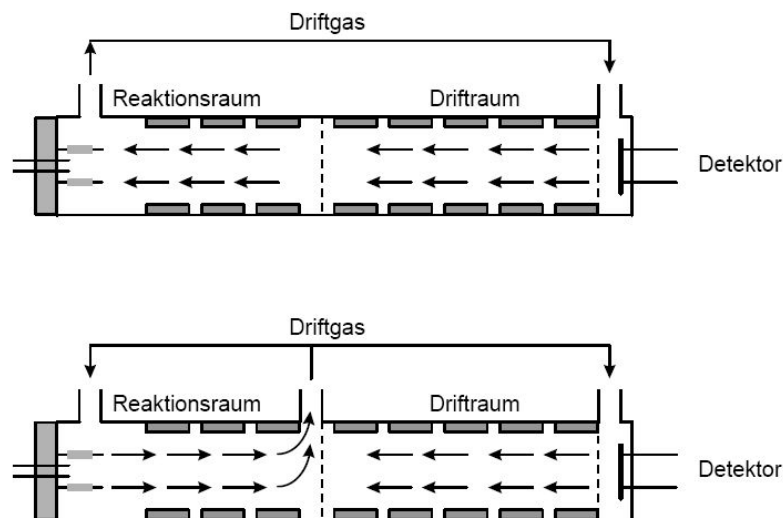


Abbildung 8: Schema der uni- sowie bidirektionalen Einleitung des Driftgases in einem IMS [13]

Wird das Driftgas dem IMS unidirektional zugeführt, so strömt das Driftgas aus Richtung der Faraday-Platte und damit entgegengesetzt der Wanderungsrichtung der driftenden Ionen. Über den Reaktionsraum wird das Driftgas nach außen abgeführt. Die Probe verbleibt lediglich einen kurzen Augenblick im Reaktionsraum und wird dort ionisiert. Durch den entgegengesetzten Driftgasstrom werden die nicht-ionisierten Moleküle schnell aus dem Reaktionsraum entfernt. Diese Art der Gasführung ermöglicht eine Minimierung von Verunreinigungen.

Bei der bidirektionalen Gaseinleitung wird das Driftgas in der gleichen Richtung eingeleitet, wie die eigentliche Probe auch. Probe und Driftgas werden dem Reaktionsraum zugeführt. Die Probe verbleibt etwas länger im Reaktionsraum als bei der unidirektionalen Gasführung. Dadurch wird eine vollständige Ionisation der Probe realisiert.

### Detektor

Ein Ionenmobilitätsspektrum gibt die Signalintensität als Funktion der Driftzeit in ms wieder. Der Messvorgang wird durch die Öffnung des Gitters zwischen Reaktions- und Driftraum eingeleitet. Ab diesem Zeitpunkt wird mit einer bestimmten Messrate der Ionenstrom über einen Zeitraum von üblicherweise 15 bis 30 ms gemessen. Treffen die Ionen auf die Faraday-Platte, so wird ein Strom erzeugt, der das Messsignal bildet. Dieser wird mithilfe eines Strom- bzw. Spannungswandlers verstärkt. Das zunächst analoge Signal wird mit entsprechenden Analog-Digitalwandlern digital angezeigt. [13]

#### 2.3.3.3 Ionisation der Proben

Der erste Schritt einer IMS ist immer die Ionisation der neutralen Probenmoleküle. Die reaktiven Ionen werden Reaktantionen (RI) genannt. Diese werden durch die Wirkung ionisierender Strahlung auf die Bestandteile der Luft erzeugt. Wechselwirken die Reaktantionen mit den Probenmolekülen, so entstehen beispielsweise durch Protonen- oder Elektronentransfer sogenannte Produktionen (PI). Dieser Prozess der Produktionen-Generierung wird als APCI-Prozess (atmospheric pressure chemical ionization) bezeichnet.

Die Ionisation der Analyten kann auf verschiedenen Wegen erfolgen. Eine Möglichkeit ist der Einsatz von radioaktiven Ionisationsquellen. Dafür eignet sich besonders das  $^{63}\text{Ni}$ -Isotop als Betastrahler, da es eine gute Langzeitstabilität aufweist. Da keine zusätzliche Energieversorgung und elektronische Bauteile benötigt werden, wird die Ionisation mithilfe solcher Ionisationsquellen bevorzugt angewandt. Fehlfunktionen sind hier so gut wie ausgeschlossen. Im Umgang mit radioaktiven Quellen müssen zahlreiche Sicherheitsbestimmungen eingehalten werden, was die Arbeit mit solchen Ionisationsquellen erschwert. Deshalb konzentriert sich die Weiterentwicklung der IMS auf die Konstruktion nichtradioaktiver Quellen, die ähnliche Langzeitstabilitäten aufweisen.

Eine weitere Möglichkeit sind UV-Quellen. Mithilfe von meist miniaturisierten, mit Edelgasen oder Wasserstoff gefüllten Hohlkathodenlampen [13] wird eine Photoionisation ermöglicht.

Für die Laserionisation werden Nd-YAG-Laser sowie Excimer-Laser verwendet. [13] Ein wesentlicher Vorteil der Ionisation mit Lasern liegt in der hohen Selektivität, Empfindlichkeit und der Effizienz der Ionisation. Sie hat sich allerdings aufgrund des empfindlichen und kostenintensiven apparativen Aufwands in kommerziell erhältlichen Geräten bisher nicht durchgesetzt.

Zur Ionisation der Probe kann auch die Koronaentladung Anwendung finden. Die Quellen werden jedoch nur bei einigen speziellen Anwendungen im Labor eingesetzt. Ein wesentlicher Vorteil dieser Ionisationsquellen besteht in der höheren Ausbeute an Reaktantionen, die erreicht wird.

#### 2.3.3.4 Ionenmobilität von Gasen

Die mittlere Geschwindigkeit  $v_D$  der Ionen wird unter anderem von der Anzahl der Zusammenstöße der Ionen mit den neutralen Molekülen des Driftgases bei Umgebungsdruck bestimmt. Unter der Voraussetzung, dass das in der Driftstrecke erzeugte elektrische Feld  $E_D$  nicht zu groß ist, ist  $v_D$  direkt proportional zu  $E_D$  [14, 15]:

$$v_D = K \cdot E_D \quad (2.8)$$

Die Mobilität der Ionen wird durch den Proportionalitätsfaktor  $K$  ausgedrückt. Entscheidend für die Mobilität  $K$  der Ionen sind die Länge  $l_D$  der Driftstrecke, die Zeit  $t_D$ , die die Ionen benötigen, um den Detektor zu erreichen, und das elektrische Feld  $E_D$ . Mithilfe dieser Parameter kann die Mobilität  $K$  bestimmt werden:

$$K = \frac{l_D}{t_D \cdot E_D} \quad (2.9)$$

Die Mobilität  $K$  ist gleichzeitig umgekehrt proportional zur Moleküldichte  $N$  des Driftgases. Bei einer Änderung der Temperatur bei konstantem Druck ändert sich laut idealem Gasgesetz auch die Moleküldichte  $N$ . Wird die Temperatur erhöht, nimmt die Moleküldichte  $N$  ab, während die Geschwindigkeit  $v_D$  und damit die Mobilität  $K$  der Ionen zunimmt. Ähnliche Reaktionen sind auch bei Druckänderungen zu beobachten. Um den Vergleich von

Messergebnissen der Ionenmobilität verschiedener Spektrometer bei unterschiedlichem Druck und unterschiedlichen Temperaturen zu ermöglichen, wird die reduzierte Mobilität  $K_0$  zur Anwendung gebracht, die Einflüsse wie Temperatur  $T$  und Druck  $p$  in der Driftstrecke berücksichtigt:

$$K_0 = K \cdot \left( \frac{p}{p_0} \cdot \frac{T_0}{T} \right) \quad (2.10)$$

Dabei ist  $p_0 = 101,3 \text{ kPa}$  und  $T_0 = 273 \text{ K}$ . Das Verhältnis der Driftzeiten zweier beliebiger Ionen im Spektrum ist immer gleich und unabhängig von Temperatur und Druck.

Aus der von Revercomb und Mason [12] entwickelten Gleichung lässt sich auf Basis der gaskinetischen Gesetze die Mobilität der Ionen wie folgt berechnen:

$$K = \frac{3}{16} \cdot \frac{q}{N} \left( \frac{m + M_m}{m \cdot M_m} \right)^{\frac{1}{2}} \cdot \left( \frac{2\pi}{k_B \cdot T_{eff}} \right)^{\frac{1}{2}} \cdot \left( \frac{1 + \gamma}{\Omega_d(T_{eff})} \right) \quad (2.11)$$

$q$  stellt hier die Ladung des Ions dar,  $m$  die Ionenmasse,  $M_m$  die Masse der neutralen Driftgasmoleküle,  $k_B$  die Boltzmann-Konstante,  $T_{eff}$  die Temperatur des Gases,  $\gamma$  einen Korrekturfaktor, der für  $m > M_m$  kleiner als 0,02 ist, und  $\Omega_d(T_{eff})$  den Stoßquerschnitt zwischen Ion und Gasmolekül.  $\Omega_d(T_{eff})$  hängt von der Größe beider Teilchenarten, ihrer Struktur und deren Polarisierbarkeit sowie der Temperatur ab. Die obige Gleichung zeigt, dass die Mobilität abhängig von der Masse und umgekehrt proportional zu der Größe der Ionen ist. Resultierend daraus gilt:

$$K \propto \frac{1}{\mu^{\frac{1}{2}} \cdot \Omega_d} \quad (2.12)$$

Die Masse wird hierbei durch die reduzierte Masse  $\mu$  ( $\mu = (m \cdot M_m) / (m + M_m)$ ) und die Größe durch  $\Omega_d$  wiedergegeben. Für atomare Ionen ist  $\Omega_d$  fast konstant und die Mobilität wird lediglich von der Masse  $\mu$  kontrolliert. Bei schweren Ionen (Molekülonen) ist  $\mu$  nahezu

konstant, d.h.  $\mu \approx M_m$  wenn  $m \gg M_m$ . Hierbei wird die Ionenmobilität von  $\Omega_d$  bestimmt. Die für die Ionenarten spezifischen Driftzeiten werden durch die Diffusion beeinflusst. Bei gleichartigen Ionen kommt es anstatt zu einer diskreten Driftzeit zu einer Driftzeitverteilung. Das Verhältnis zwischen der Diffusion und der Mobilität  $K$  kann mit Hilfe der Nernst-Townsend-Einstein- Beziehung [12] beschrieben werden:

$$K = \frac{q \cdot D}{k_B \cdot T} \quad (2.13)$$

$D$  kennzeichnet den Diffusionskoeffizienten. Die Nernst-Townsend-Einstein-Beziehung gilt für Gase sowie Flüssigkeiten und hier für alle Systeme, in denen der elektrische sowie der Konzentrationsgradient gering sind und die sich quasi nahezu im Gleichgewicht befinden.

#### 2.3.3.5 Anwendungsgebiete

Die IMS findet heute meist in militärischen Bereichen Anwendung und eignet sich besonders zur Sprengstoffdetektion. Weitere Einsatzgebiete sind die Rauschgiftdetektion an Flughäfen oder allgemeine Anwendungen, bei denen die gesuchten Substanzen bereits bekannt sind. Seit einigen Jahren wächst das Interesse, die IMS auch in der Medizin als Methode zur Ausatemluftanalyse zu etablieren. Mit ihr sollen Krankheitsmarker zur Krankheitsfrühdagnostik bestimmt werden.



### 2.3.4 Differenzielle Ionenmobilitätsspektrometrie

Die differenzielle Ionenmobilitätsspektrometrie (DMS) erweitert die Fähigkeiten der IMS. Die Analyse der Ionen erstreckt sich dabei über einen weiten Feldstärkenbereich. In der DMS werden die Änderungen der Ionenmobilität bei verschiedenen Feldstärken gemessen. Die Änderungen der Mobilität ergeben eine Funktion. Messungen der Ionenmobilität in der IMS sind nur auf niedrige Feldstärken begrenzt. In den letzten 10 Jahren wurde die DMS entwickelt und verfeinert. Sie ist auch als „field ion spectrometry“ oder „field-asymmetric waveform ion mobility spectrometry“ bekannt. Mit der DMS sind Messungen bei Umgebungsdruck möglich. Chemische Substanzen, wie Sprengstoffe, Kampfstoffe oder toxische Chemikalien, und andere organische sowie anorganische Substanzen können aufgespürt und analysiert werden. Auch biologische Materialien werden detektiert und identifiziert. [18]

Die Ionentrennung bei Umgebungsdruck in der DMS basiert auf der nichtlinearen Abhängigkeit des Mobilitätskoeffizienten  $K(E)$  in einem elektrischen Feld größer als 30 000 V/cm. Es gilt:

$$K(E) = K(0)[1 + \alpha(E/N) \cong K(0)[1 + \alpha_2(E/N)^2 + \alpha_4(E/N)^4 + \dots] \quad (2.14)$$

$K(0)$  stellt dabei den Mobilitätskoeffizient für elektrische Felder unter 2 400 V/cm bei  $p_0=101,3$  kPa dar. Die  $\alpha_i$ -Parameter sind Funktionen, die die Abhängigkeit von  $K$  im elektrischen Feld beschreiben.  $N$  ist die totale Gasdichte in  $\text{mol/cm}^3$ . Die physikalische Bedeutung von  $\alpha$  wird in der Formel (2.15) verdeutlicht.

$$\alpha(E/N) = \frac{K(E) - K(0)}{K(0)} \quad (2.15)$$

$\alpha$  beschreibt die Veränderungen des Mobilitätskoeffizienten mit der elektrischen Feldstärke bei gleich bleibender Gasdichte.  $\alpha$  kann positiv oder negativ gekennzeichnet sein und gibt die Richtung der Veränderung des Mobilitätskoeffizienten (und der Kompensationsspannung) an.

### 2.3.4.1 Funktionsweise

Die Ionenanalyse und -trennung tritt auf, wenn Ionen durch einen Gasfluss zwischen zwei parallelen Platten bewegt werden. Über diesen beiden Platten liegt ein elektrisches Feld bis zu 30 kV/cm senkrecht zum Gasfluss an. [18] Das Feld besteht aus einem asymmetrischen, hochfrequenten Trennungsfeld ( $RF^{12}$ ), das mit einem schwächeren Gleichspannungskompensationsfeld ( $V_C$ ) kombiniert wird. Das asymmetrische RF-Feld führt zu Oszillationen in der Bewegung der Ionen. Die wiederholten Oszillationen der Ionen zwischen den Platten führen zu deren Annäherung an eine der beiden Platten. Grund dafür sind Ionenverschiebungen während der Vorwärts- und Rückwärtszyklen der Wellenform, bedingt durch die Geschwindigkeitsänderungen der Ionenmobilität  $K(E)$ . Die Geschwindigkeitsänderungen werden wiederum durch Änderungen des elektrischen Feldes hervorgerufen. Die Ionenverschiebungen bleiben dadurch nicht gleich. [18] Gleichung (2.16) geht näher auf die Ionengeschwindigkeit ein.

$$v(t) = K(\vec{E}(t)) \cdot E(t) \quad (2.16)$$

Die RF-Wellenform  $E(t)$  führt nicht zu einer Ionenverschiebung, wenn  $K$  für alle Feldstärken konstant ist. Bleibt der Mobilitätskoeffizient  $K(E)$  auch bei Änderungen der Feldstärke annähernd unverändert, passieren die Ionen den schmalen Kanal zwischen den beiden Platten bei einer Kompensationsspannung von oder annähernd Null Volt. Erfährt ein Ion eine Querverschiebung, so kollidiert das Ion nach einigen Zyklen mit einer der Platten und wird neutralisiert. Die Querverschiebung eines Ions in dem analytischen Kanal kann reguliert werden, indem zusätzlich eine Kompensationsspannung ( $V_C$ ) über die beiden Platten angelegt wird. Das Abtasten der Kompensationsspannung mit der Zeit wird verwendet, um ein differenzielles Ionenmobilitätsspektrogramm zu erzeugen. Je nach Art der Ionen passieren diese bei einem spezifischen  $V_C$  den Kanal zwischen den beiden Platten und gelangen so zum Detektor. Dort wird ein Strom durch die Ionensammlung erzeugt. Die  $V_C$ -Scan-Rate wird so verlangsamt, dass die Ionen einen konstanten Wert während deren Verweilzeit im analytischen Gebiet erfahren. [18]

---

<sup>12</sup> engl. radiofrequency - Hochfrequenz

Die Verweilzeit liegt gewöhnlich im Millisekunden-Bereich, kann jedoch abhängig von der erforderlichen Auflösung hoch oder herunter reguliert werden.

Die DMS gibt Auskunft über die Richtung und den Umfang der Änderungen des Mobilitätskoeffizienten. Im Gegensatz dazu misst die IMS den absoluten Wert der Ionengeschwindigkeit bei einem niedrigen elektrischen DC<sup>13</sup>-Feld. Der entscheidende Parameter bei der IMS ist die Driftzeit für einen Ionenschwarm. Bei der DMS hingegen ist die Kompensationsspannung für das Passieren der Ionen durch den Driftkanal entscheidend. Beiden Methoden liegt die Ionencharakterisierung basierend auf der Ionengeschwindigkeit zu Grunde. Die Ionengeschwindigkeit als entscheidender Parameter ist eine gemeinsame Eigenschaft der DMS und IMS.

Die Funktionsweise der DMS wird im Punkt 3.1.1 anhand des Beispiels des microAnalyzers<sup>TM</sup> noch ausführlicher erläutert.

---

<sup>13</sup> DC: Gleichstrom

### 2.3.4.2 Vorteile im Vergleich zu anderen Methoden der Gasanalyse

In Tabelle 3 werden die in den Grundlagen erläuterten Methoden zur Ausatemluftanalyse gegenüber gestellt und miteinander verglichen.

Tabelle 3: Tabellarischer Vergleich verschiedener Geräte zur Ausatemluftanalyse

Gerät	microAnalyzer	IMS	Cyranose 320	GC/MS
Hersteller	Sionex	ISAS-Institute	Smiths Detection	einige
Status	Serienprodukt	Arbeitsmodell	Serienprodukt	Serienprodukt
Preis	24.000 €	55.000 €	30.000 €	> 100.000 €
Unterhaltungskosten	nein	300-600 €/pro Monat	nein	ja
Voranalyse	nicht notwendig	nicht notwendig	nicht notwendig	ja
Sensortyp	DMx	IMS	multi array chemosensor	Massenspektrometer
Lebenszeit des Sensors	mehrere Jahre		1-2 Jahre	mehrere Jahre
Empfindlichkeit	ppb - ppt		ppb	ppb, ppm,
Genauigkeit	hoch		niedrig, unspezifisch	hoch
Analyten	über 250		keine spezifischen Analyten	über 250
Art der Analyten	VOC			
Ergebnis	„Fingerabdruck“ mit konkreten Peaks, die je eine Substanz repräsentieren		elektrisches Signal der 32 Chemosensoren mit Empfindlichkeit für Wasser und verschiedene leitfähigkeits-ändernde Stoffe	Spektrogramm mit Peaks für jeden Analyten

Gerät	<b>microAnalyzer</b>	<b>IMS</b>	<b>Cyranose 320</b>	<b>GC/MS</b>
geschultes Personal / Labor benötigt	nein/nein	ja/ja	nein/nein	ja/ja
mögliche Risiken/Schwierigkeiten	unbekannt	unbekannt, hoch empfindlich gegenüber Verunreinigungen	unterschiedliche Stoffgemische können zu gleicher Signalkombination führen	unterschiedliche Substanzen können gleiche Masse besitzen

Im Vergleich zu den anderen Geräten zeichnet sich das differenzielle Ionenmobilitätsspektrometer microAnalyzer™ besonders durch seine Schnelligkeit, niedrige Kosten und eine hohe Empfindlichkeit aus. Der microAnalyzer™ kostet in der Anschaffung 24 000 €. Es entstehen keine Unterhaltungskosten. Für den Einsatz wird weder besonders dafür ausgebildetes oder geschultes Personal noch ein Labor für die Aufnahme der Spektrogramme benötigt. Eine Voranalyse der Ausatemluft ist, wie bei der IMS oder der eNose, nicht notwendig. Die Empfindlichkeit des Gerätes liegt im ppb- bis ppt-Bereich und ist sehr gut für die Analyse der Ausatemluft geeignet. Bei den Analyten handelt es sich, wie bei der IMS, der eNose und der GC/MS auch, um VOCs. Als Ergebnis der Analyse liegt ein Spektrogramm vor, das einem „Fingerabdruck“ der Ausatemluft mit konkreten Peaks gleicht, die je eine Substanz repräsentieren.

Die aufgeführten Eigenschaften waren für die Wahl des microAnalyzers™ als Methode zur Ausatemluftanalyse für diese Arbeit entscheidend.

### 3 Material und Methoden

In folgendem Abschnitt werden Materialien und Methoden vorgestellt, die für diese Arbeit zum Einsatz kamen.

#### 3.1 microAnalyzer™

Der microAnalyzer™ der Firma Sionex (Bedford, USA) ist ein differenzielles Ionenmobilitätsspektrometer, dem die microDMx-Technologie zu Grunde liegt. Alle Messdaten für diese Arbeit wurden mithilfe dieses Spektrometers gewonnen.

Für die Bestimmung von Stoffzusammensetzungen wurde im microAnalyzer™ ein Differenzialmassenspektrometer mit einer multikapillaren GC-Säule kombiniert. Dadurch wird eine Vortrennung von 250 bekannten Substanzen erreicht. Es wird ein erhitzter Auskonzentrationsabscheider mit Aktivkohle verwendet, um die Probe anzureichern. Kombinierte bzw. gekoppelte Differenzialmassenspektrometer erlauben es, volatile Metaboliten der Ausatemluft mit Konzentrationen im ppb-Bereich innerhalb von nur fünf Minuten zu identifizieren und zu quantifizieren. [19]

Der microAnalyzer™ wurde ursprünglich für die Sicherheitstechnik entwickelt, um Sprengstoffe, Kampfstoffe und Giftstoffe in der Umgebung messen und bestimmen zu können. Seine derzeitige Hauptanwendung besteht in Sicherheitskontrollen an Flughäfen und Regierungsgebäuden. Ein wesentlicher Vorteil des microAnalyzers™ im Vergleich zu anderen Ionenmobilitätsspektrometern ist die microDMx™-Technologie, auf die später genauer eingegangen wird. Sie schafft eine höhere Sensibilität sowie Genauigkeit der Spektrometrie und ermöglicht die Senkung der Produktionskosten und eine kompakte Größe des Spektrometers. In Abbildung 9 ist der microAnalyzer™ dargestellt.



Abbildung 9: microAnalyzer™ der Firma Sionex Bedford, USA

In folgenden Abschnitten werden das Funktionsprinzip des verwendeten Gerätes, die Software Expert, die Struktur der Daten und die Durchführung der Messungen dargelegt.

Die zuvor gesammelte Luftprobe, ob Exhalat oder Umgebungsluft, wird dem Gerät zugeführt. Danach beginnt die eigentliche Analyse des microAnalyzers™. Das Funktionsprinzip kann in 3 Abschnitte unterteilt werden: die Probennahme, die Beladung der GC-Säule und die eigentliche Analyse.

Im Arbeitsschritt der Probennahme wird die Probe zunächst in eine Sample Preconcentration Trap (SPT), den sogenannten Auskonzentrierungsabscheider, gepumpt, der aus Aktivkohle besteht. [20] Durch die SPT wird die Konzentration der VOCs in der Probe erhöht. Die Funktionalität der SPT beruht auf dem Prinzip der Adsorption. Die in einem Gas befindlichen Stoffe werden an einem Festkörper, der Aktivkohle, angereichert. [16] Das Driftgas wird währenddessen von einer Transportgaspumpe stetig durch die Filter gepumpt. Die Abläufe werden in Abbildung 10 schematisch dargestellt.

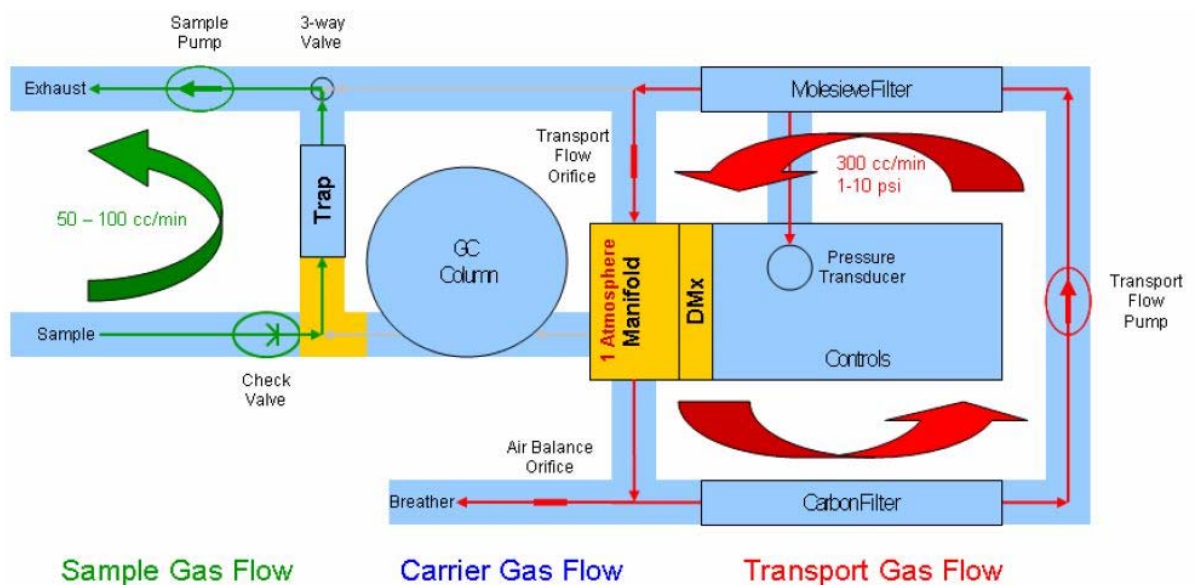


Abbildung 10: Schema zum Ablauf der Probennahme des microAnalyzers™ [20]

Im nächsten Schritt findet die Beladung der GC-Säule statt. Dazu wird das 3-Wege-Ventil geöffnet. Das Driftgas kann durch die SPT und die GC-Säule strömen. [20] Die SPT wird auf eine gewünschte Temperatur aufgeheizt, um die Desorption der zu untersuchenden Substanzen aus der Aktivkohle zu ermöglichen. Das Anreichern und Erhitzen der SPT sind entscheidende Schritte, um die sehr geringen Nachweisgrenzen von ppb bis ppt zu erreichen. Die Substanzen verlassen die SPT und gelangen in die GC-Säule. In dieser wird das



gasförmige Stoffgemisch dann in seine Einzelsubstanzen getrennt. Diese Vorgänge werden in Abbildung 11 schematisch dargestellt.

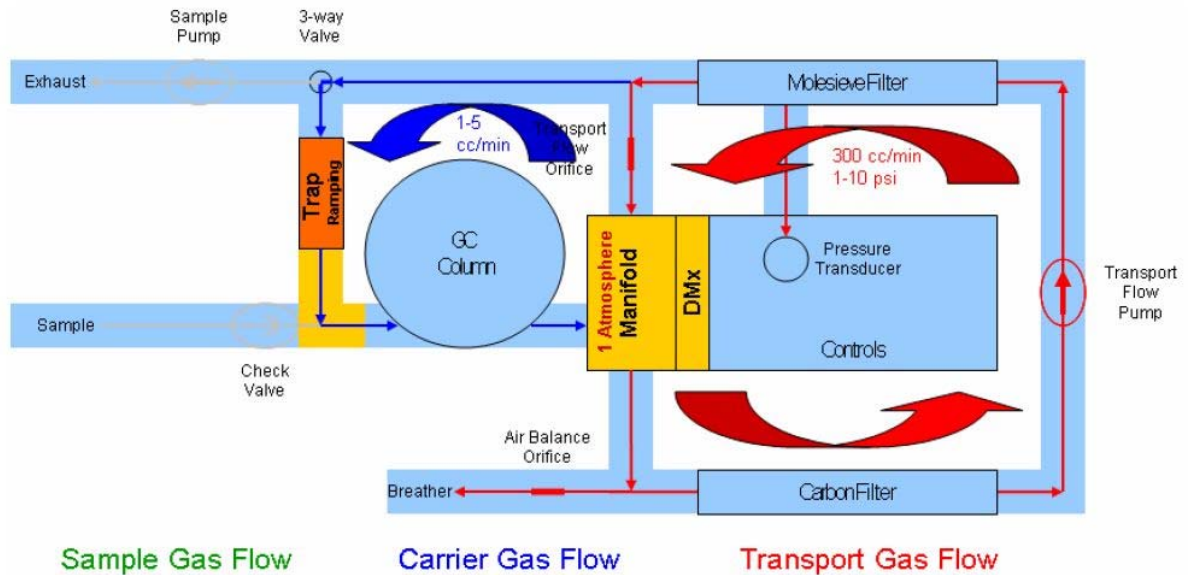


Abbildung 11: Schema der Beladung der GC-Säule des microAnalyzers™ [20]

Der letzte Schritt, die eigentliche Analyse, wird durch das Erhitzen der GC-Säule eingeleitet. Die GC-Säule wird auf eine zuvor festgelegte Temperatur aufgeheizt. Die Moleküle verlassen die GC-Säule je nach ihrer Retentionszeit in Richtung des microDMx-Sensors. Dargestellt wird dieser Arbeitsschritt in Abbildung 12.

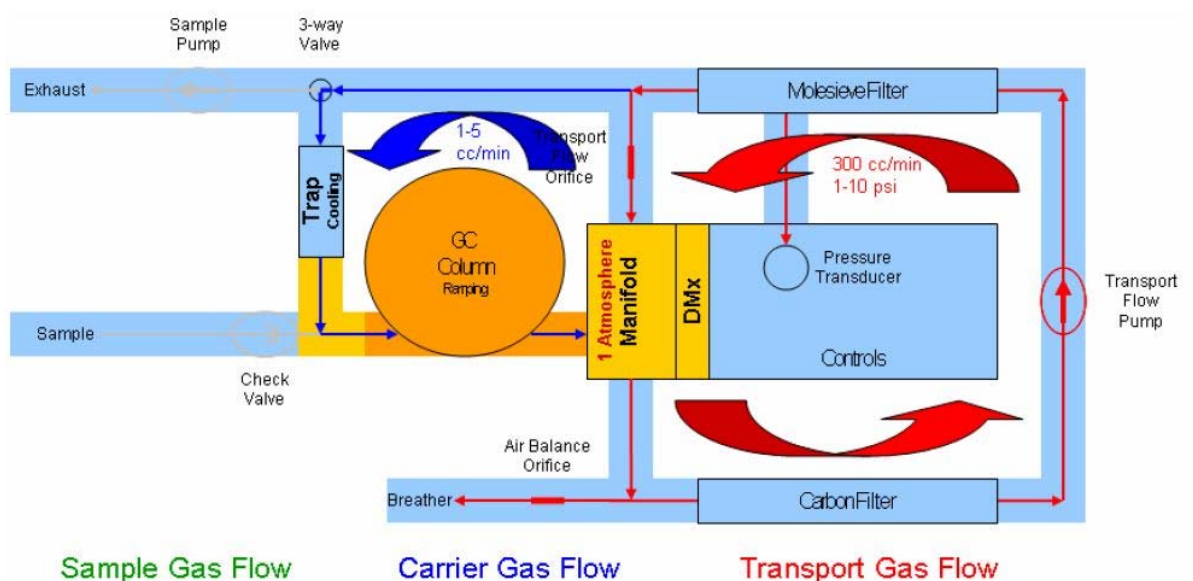


Abbildung 12: Schema zur Analyse der Gasprobe des microAnalyzers™ [20]

Die microDMx-Detektionstechnologie macht sich die Ionisation der Zielkomponenten zu Nutze. Die aus der GC-Säule kommenden Moleküle werden mithilfe einer radioaktiven  $^{63}\text{Ni}$ -Quelle oder einer nichtradioaktiven UV-Quelle ionisiert. Die so entstandenen Ionen werden von einem Driftgas, in diesem Falle Luft, durch das einstellbare Ionenfiltergebiet transportiert. Das Filtergebiet besteht aus zwei parallelen Platten, über denen sowohl ein asymmetrisches Hochfrequenz-Feld (RF) als auch ein Gleichspannungskompensationsfeld angelegt werden.

Die in das Ionenfiltergebiet eintretenden Ionen werden vom RF-Feld so beeinflusst, dass sie beginnen, zu oszillieren. Grund dafür ist, dass das RF-Feld senkrecht zur Ionenbewegung angelegt wird. Das RF-Feld wird basierend auf den Bewegungscharakteristika der Ionen eingestellt. Dadurch bewegen sich einige Ionen auf- und/oder ab. Diese Ionen kommen mit einer der beiden Platten in Kontakt, werden neutralisiert und passieren die beiden Elektrometer am Ende des Drifttunnels, ohne detektiert zu werden. Im Filtergebiet befinden sich aber auch Ionen, bei denen das RF-Feld keine Auf- und/oder Abbewegungen hervorruft. Diese Ionen bewegen sich durch das Filtergebiet, ohne dabei mit den Platten in Kontakt zu kommen. Sie werden durch die Elektrometer detektiert.

Dem asymmetrischen RF-Feld wird zusätzlich ein Gleichspannungskompensationsfeld überlagert. Dessen Kompensationsspannung ( $V_c$ ) kann vom Benutzer, abhängig davon welche Substanzen detektiert werden sollen, variiert werden. Die für die Analyse interessanten Ionen werden durch das Feld zwischen den beiden Platten zentriert. Die Detektion dieser Ionen an den Elektrometern wird ermöglicht. Die Kompensationsspannung ist für jede Ionenart spezifisch. Die beschriebenen Vorgänge sind in Abbildung 13 schematisch dargestellt. [20]

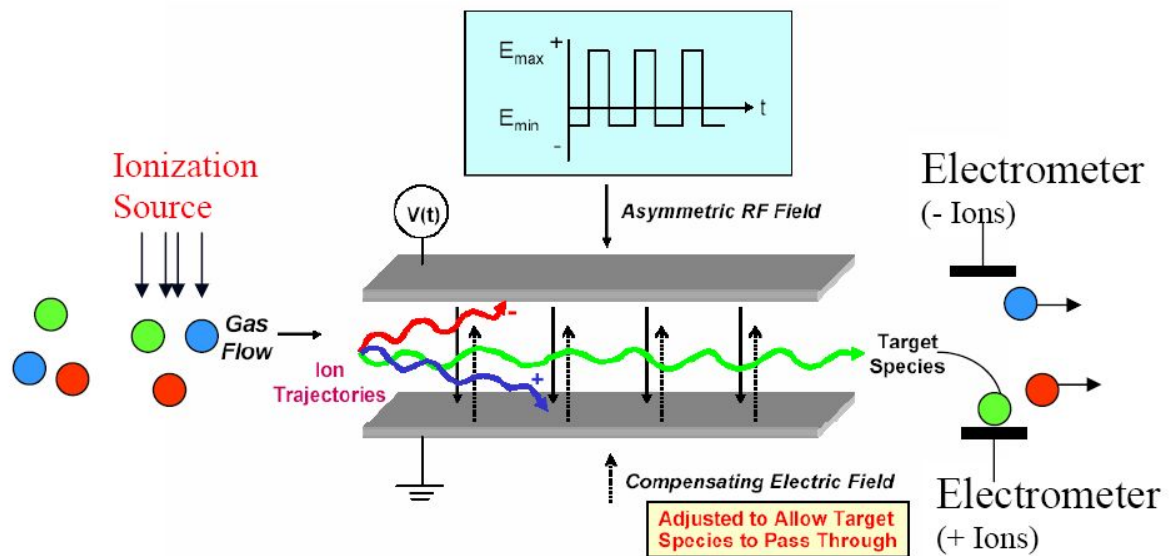


Abbildung 13: Prinzip der microDMx-Technologie [20]

### 3.1.2 Software „Expert“ der Firma Sionex

Die Software „Expert“ wurde speziell für die Anwendung des microAnalyzers™ von der Firma Sionex konzipiert. Sie dient der Aufnahme der differentiellen Ionenmobilitätsspektrogramme und stellt ein Hilfsmittel zur Vereinfachung und Unterstützung der Anwendungsentwicklung, der Produktion, der Diagnostik sowie der Fehlersuche und der Datenerfassung dar. Der Nutzer kann mithilfe dieser Software Einstellungen sowie GC-Modi für den eigentlichen Scanvorgang des microAnalyzers™ kreieren als auch bearbeiten. Die Einstellungen können als Methoden gespeichert und abgerufen werden. Die Daten, die der microAnalyzer™ an das Programm übermittelt, werden von Expert als Excel-Dateien im zuvor festgelegten Ordner abgespeichert. Auf die Struktur der Daten wird im Punkt 3.1.3 genauer eingegangen. Dem Anwender stehen die Ergebnisse des microAnalyzers™ sowohl als Scan-Diagramm (Abbildung 14), als auch in Form eines topografischen Diagramms bzw. einer Heatmap<sup>14</sup> (Abbildung 15) zur Verfügung. [20]

<sup>14</sup> Intensitäten werden farbcodiert; einer Farbänderung liegt eine Änderung der Intensitäten bei einer bestimmten  $V_c$  und Zeit zu Grunde

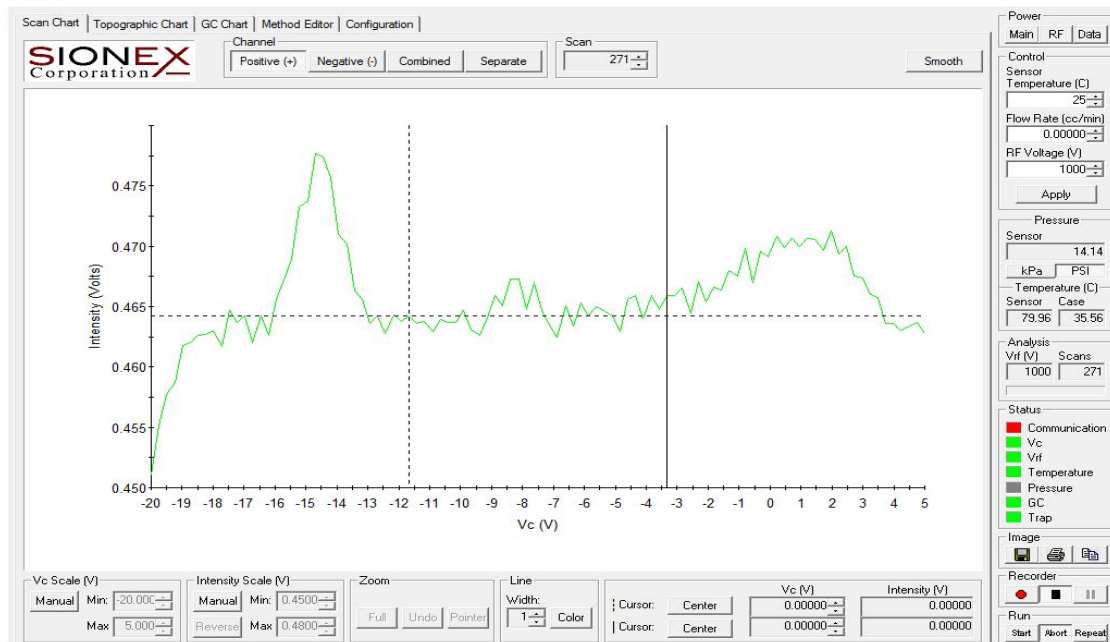


Abbildung 14: Scan Chart in Expert

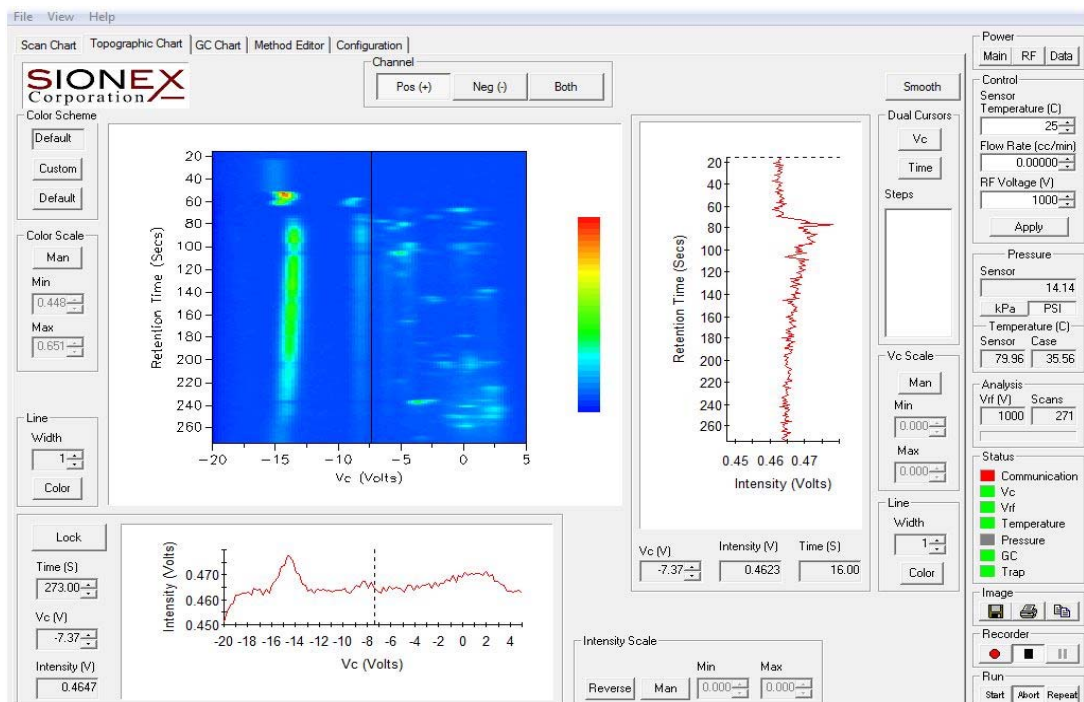


Abbildung 15: Topographic Chart in Expert der positiven Bestandteile der Ausatemluft eines Probanden

Die Expert-Software kann auf allen PCs installiert werden, auf denen ein Microsoft Betriebssystem vorhanden ist. Die Schnittstelle vom Messgerät zum PC stellt eine serielle Verbindung dar, d. h. der PC braucht noch eine serielle Schnittstelle oder einen entsprechenden Seriell-USB-Adapter für den Anschluss an einem USB-Port des Computers.

### 3.1.3 Struktur der Daten

Für jede Retentionszeit  $t_R$  ergeben sich bei einer Messung zwei Spektren der Form [16]:

$$S_t^{+/-} = (I_{V_{C_1}, t_R}^{+/-}, \dots, I_{V_{C_n}, t_R}^{+/-}) \quad (3.1)$$

$I_{V_n, t}^{+/-}$  sind die gemessenen Intensitäten zur Retentionszeit  $t_R$  bei der angelegten Kompensationsspannung  $V_n$ , die an beiden Elektrometern registriert werden. Die Spektren aller Retentionszeiten können für die beiden Elektrometer in einer Matrix der Form [16]

$$M^{+/-} = \begin{pmatrix} S_1^{+/-} \\ \vdots \\ S_t^{+/-} \end{pmatrix} \quad (3.2)$$

zusammengefasst werden und bilden das eigentliche differenzielle Ionenmobilitätsspektrogramm. Für eine schnelle visuelle Erfassung ist eine Darstellung der Matrizen als Heatmap sinnvoll. Die gemessenen Intensitäten werden dafür mithilfe eines Farbschemas codiert. „Erreichen aufgrund ihrer Eigenschaften zu einer bestimmten Retentionszeit und bei einer bestimmten angelegten Spannung vermehrt bestimmte Ionen die Elektrometer, steigt die gemessene Intensität.“ [16] S. 6 Diese Kurve entspricht einer Normalverteilung, da sich aufgrund der Veränderung der Spannung nur die Wahrscheinlichkeit ändert, dass Ionen den Filter passieren. Diese Peaks in den Intensitäten, die jeweils für bestimmte Substanzen spezifisch sind, werden in der Heatmap als ovale Punkte sichtbar.

Auffällig ist, dass ein Peak in allen Spektren bei ca. -14 V auftritt. In der Heatmap stellt sich dieser als Balken dar. Dieser sogenannte Reactant Ion Peak (RIP) wird von ionisierten Molekülen des Driftgases verursacht, da dieses immer und nicht nur zu einer bestimmten Retentionszeit vorhanden ist. Alle weiteren Balken, die parallel zum RIP erscheinen, sind auf Verunreinigungen des Driftgases zurückzuführen. Gründe dafür können beispielsweise

verunreinigte Filter sein. In der Abbildung 16 ist eine Heatmap der Ausatemluftbestandteile abgebildet.

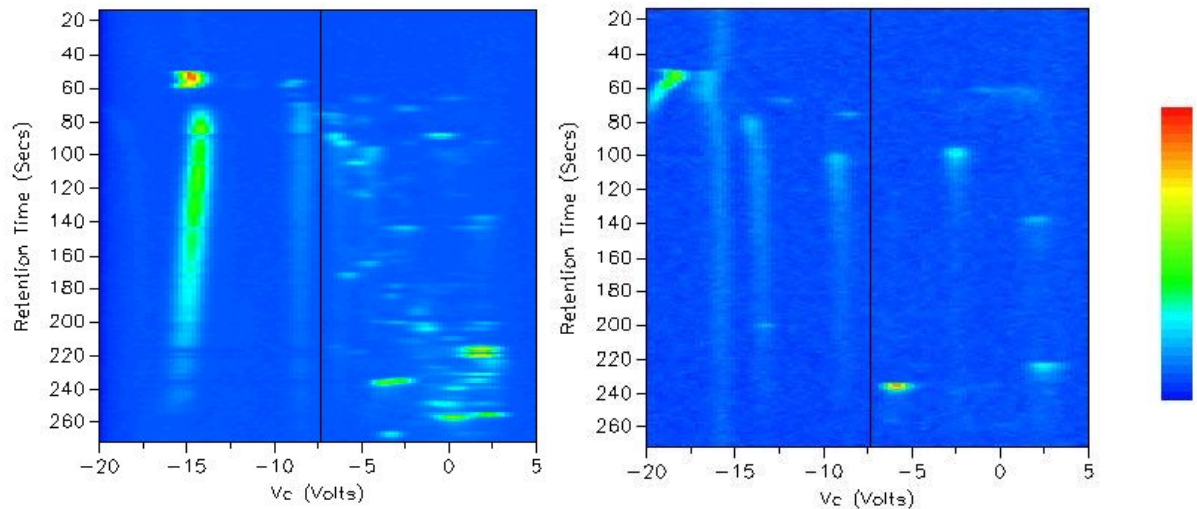


Abbildung 16: Heatmap der positiven (links) und negativen (rechts) Bestandteile der Ausatemluft eines Probanden. In der Heatmap der positiven Bestandteile ist im Bereich um -15 V der RIP zu erkennen.

Die Daten, die sich zu einem Spektrogramm zusammensetzen, werden im Hintergrund als Excel-Dateien abgespeichert. In Tabelle 4 wird ein Auszug der aufgenommenen Daten eines Spektrogramms der positiven Ionenbestandteile der Ausatemluft eines Probanden aufgearbeitet. Die Kompensationsspannung  $V_c$  wird immer bis 5 V aufgetragen. Der letzte Wert der Retentionszeit (Time Stamp in s) liegt meist bei rund 270 s. Jede Zeile entspricht einem Einzelspektrum. Zusammengesetzt ergibt sich daraus ein Spektrogramm in Form einer Heatmap.

Bei jeder Messung werden zwei solcher Tabellen abgespeichert, je eine für die positiven und für die negativen Ionenbestandteile. Anders als bei der IMS können das positive und negative Spektrogramm mithilfe der DMS zeitgleich aufgenommen werden.

Tabelle 4: Auszug der aufgenommenen Daten eines Spektrogramms der positiven Ionenbestandteile der Ausatemluft eines Probanden. Im Tabellenkopf wird die Kompensationsspannung  $V_c$  in V und die Retentionszeit der Ionen (Time Stamp) in s angegeben. Jedem dieser Wertepaare wird ein Intensitätswert in V zugeordnet.

Time Stamp in s	V <sub>c</sub> in V						
	-20,00	-19,75	-19,49	-19,24	-18,99	-18,74	-18,48
0,000	0,4490	0,4465	0,4452	0,4456	0,4462	0,4458	0,4476
0,000	0,4436	0,4469	0,4448	0,4458	0,4457	0,4466	0,4464
1,015	0,4431	0,4452	0,4462	0,4476	0,4478	0,4488	0,4489
2,031	0,4436	0,4442	0,4474	0,4474	0,4476	0,4484	0,4495
3,046	0,4426	0,4447	0,4458	0,4471	0,4491	0,4476	0,4512
4,046	0,4450	0,4446	0,4466	0,4469	0,4499	0,4481	0,4511
5,062	0,4428	0,4455	0,4471	0,4448	0,4478	0,4479	0,4503
6,078	0,4440	0,4436	0,4458	0,4465	0,4486	0,4499	0,4497
7,093	0,4457	0,4440	0,4470	0,4456	0,4496	0,4480	0,4497
8,093	0,4442	0,4453	0,4462	0,4481	0,4496	0,4485	0,4503
9,109	0,4440	0,4448	0,4459	0,4473	0,4488	0,4497	0,4515
10,125	0,4423	0,4464	0,4464	0,4491	0,4475	0,4502	0,4510

Eine Messung besteht aus einer Serie von Spektren, wobei ein Spektrogramm für etwa eine Sekunde der Retentionszeit entsteht. Die Retentionszeit erstreckt sich bei den meisten Messungen von 1 s bis 270 s. Die Kompensationsspannung wird in Schritten der Größe 0,252525 V von - 20 V auf + 5 V erhöht, d. h. während der Messung insgesamt 100-mal.

Die Messeinstellungen des microAnalyzer™ sind abhängig davon, welche Art Gasgemisch analysiert werden soll. Im Laufe der Arbeit mit dem microAnalyzer™ zur Analyse von Ausatemluft haben sich Einstellungen herauskristallisiert und bewährt. In Tabelle 5 werden die gewählten Messeinstellungen dargestellt.

Tabelle 5: Messeinstellungen für den microAnalyzer zur Analyse der Ausatemluft

Probennahme (Sampling)		Kompensationsspannung Vc		Spannung des RF-Feldes Vrf	
Number of Steps	100	Start Vc	-20 V	RF Voltage	1000 V
Step Duration	10 ms	End Vc	+5 V	RF Step Size	1 V
Steps to Blank	1	Vc Step	0,252525 V	RF Steps	0

### 3.1.4 Durchführung der Messungen

Das Gerät erreicht einige Minuten nach dem Einschalten seine Betriebsbereitschaft. Die meiste Zeit wird für das Aufheizen des DMS-Sensors auf die erforderliche Messtemperatur (80°C) benötigt. Die Betriebsbereitschaft wird durch die Expert-Software bestätigt (Abbildung 15, rechter Rand unter „Status“). Mit dem Start der Messung wird automatisch über die vorher eingestellten 20 s die Probe angesaugt und das Analyseprogramm gestartet.

Der Proband bzw. Patient atmet (möglichst konstant) für 20 s in das Atemrohr. Er atmet dabei nur aus. Das vollständige Spektrogramm liegt nach 5 min vor. Das Gerät ist nach weiteren 2 bis 4 min wieder messbereit.

Anschließend erfolgt die Auswertung der gewonnenen Spektrogramme. Mithilfe einer Auswertesoftware wird die Ausatemluft der Probanden anhand ihrer differenziellen Ionenmobilitätsspektrogramme (DM-Spektrogramme) klassifiziert. Eine Erläuterung dieser Analyse bzw. der Software folgt in Punkt 3.2.



### 3.2 Auswertesoftware zur Klassifizierung der Ausatemluft

Die Auswertung der Spektrogramme war zu Beginn der Arbeit nur grafisch möglich. Dazu wurde nach Beschreibung durch etablierte IMS-Analysen [17] die grafische Darstellung der Spektrogramme aus dem zweidimensionalen Bild zwischen verschiedenen Messungen verglichen. Üblicherweise wurden die Spektren rein optisch als Folie oder per Grafikprogramm übereinandergelegt. Nachteil dieser Methode ist, dass die Auswertung von der Qualität der grafischen Darstellung (Bildschirm, Drucker etc.) und der visuellen Differenzierung durch den Auswertenden abhängt.

Der Informatikstudent Roman Purkhart der Humboldt-Universität Berlin entwickelte parallel dazu eine Software, die das Thema seiner Diplomarbeit darstellte. Die Software vereinfacht die Auswertung wesentlich. Sie dient der objektiven Klassifizierung von typischen Merkmalen (Clustern) der aufgenommenen DM-Spektrogramme und dem Vergleich von Gruppen bzw. Stichproben aus unterschiedlichen Grundgesamtheiten.

Die Software basiert auf der Klassifizierung bzw. Klassifikation der gemessenen Marker in der Ausatemluft. Unter einer Klassifikation ist ein elementarer Vorgang zu verstehen, auf dem zahllose komplexere Prozesse aufbauen. Jeder Organismus klassifiziert Informationen in wichtige und unwichtige. „Die Fähigkeit des Klassifizierens gilt als Voraussetzung der Begriffsbildung und damit letztendlich der Intelligenz.“ [16] S.18 Maschinelle Klassifizierungen sind heutzutage üblich und finden in verschiedensten technischen Bereichen Anwendung. Der Prozess der Klassifizierung bzw. die Entwicklung eines Klassifikators wird in drei Schritte unterteilt: die Klassenvorgabe, die Auswahl geeigneter Merkmale und das Ziehen von Klassengrenzen.

Der erste Schritt erfolgt damit, dass zwei Gruppen respektive Klassen nach einem bestimmten Kriterium vorgegeben werden. Diese können, im Fall der Atemluftanalyse, je eine Gruppe von Probanden des gleichen charakteristischen Merkmals und je eine ohne dieses Merkmal sein. Als Beispiel können Raucher und Nichtraucher aufgeführt werden.

Für die Auswahl geeigneter Merkmale sind weitere Teilschritte notwendig. Die Spektrogramme werden vorverarbeitet, die geeigneten Merkmale extrahiert und später reduziert.

Für den letzten Schritt, das Ziehen der Klassengrenzen, werden Klassifikationsverfahren genutzt, die letztlich zu einer geeigneten Klassifikation führen. Nachfolgend wird auf die für die Analyse entscheidenden Spektrogramme eingegangen werden.

### 3.2.1 In die Analyse einbezogene Spektrogramme

Für die Klassifizierung mit der Auswertesoftware spielen die positiven Ionenbestandteile der Ausatemluft eine Rolle. Die in der Probe befindlichen Moleküle werden unter Anwendung einer  $^{63}\text{Ni}$ -Quelle oder einer UV-Quelle im microAnalyzer™ ionisiert. Im Falle einer  $^{63}\text{Ni}$ -Quelle werden Elektronen in Form von  $\beta^-$ -Strahlung frei. Aufgrund der Elektronenstoßionisation der Analytmoleküle entstehen positiv geladene Ionen. Es kann auch dazu kommen, dass Atome oder Moleküle, deren Orbitale nicht voll besetzt sind, Elektronen aufnehmen. Das führt zur Bildung negativ geladener Ionen. Dieser Prozess kommt aber eher selten vor. Die Menge an Informationen der DM-Spektrogramme negativer Atemluftionen ist sehr gering. Deutlich mehr Information enthält dagegen das DM-Spektrogramm der positiv geladenen Ionen. Dieser Sachverhalt wird in der vorangegangenen Abbildung 16 ersichtlich.

Die Auswertung der DM-Spektrogramme mithilfe der Software zur Klassifizierung wird nur auf die Spektrogramme der positiven Ionenbestandteile beschränkt, kann aber jederzeit für die negativen Spektrogramme oder die zusammengeführten Spektrogramme beider Ionenbestandteile angewandt werden. In Abbildung 17 werden die positiven Ionenbestandteile eines Probanden dargestellt, die für die Analyse entscheidend sind.

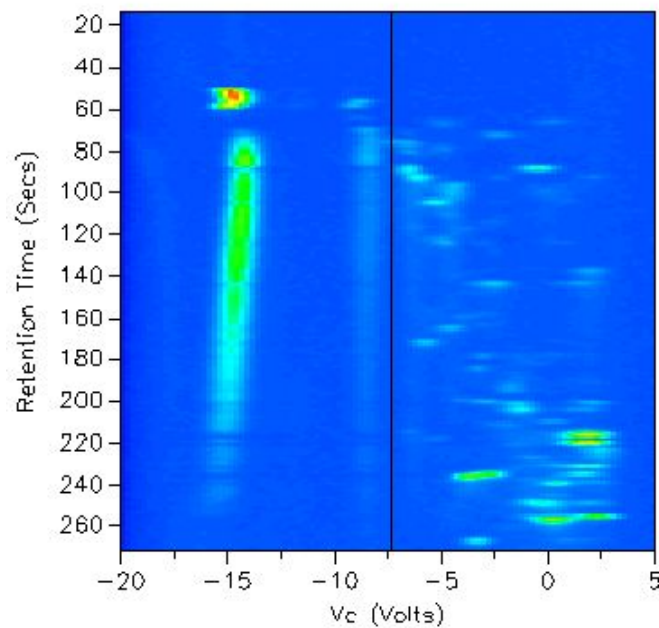


Abbildung 17: Heatmap der positiven Ionenbestandteile der Ausatemluft eines Probanden. Links ist der RIP zu sehen, der in allen Spektrogrammen auftritt.

Die gemessenen Intensitäten werden in den Heatmaps als ovale Flächen wiedergegeben. Jeder Peak steht für eine VOC, die in der Probe enthalten ist. Zu einer bestimmten Retentionszeit verlässt die VOC die GC-Säule und wird dann durch die  $^{63}\text{Ni}$ -Quelle ionisiert. Die entstandenen Ionen passieren, aufgrund ihrer Mobilität bei einer bestimmten angelegten Kompensationsspannung, das Ionenfiltergebiet. Die Ionen werden am Ende des Drifttunnels durch eines der beiden Elektrometer registriert. Der RIP tritt bei jeder Messung auf. Befinden sich neben dem Trägergas keine weiteren Stoffe in dem microDMx-Modul, werden nur die Moleküle des Trägergases durch die Elektronen ionisiert. Sind noch andere Moleküle in der Probe, teilen sich die Elektronen auf und die Höhe des RIP nimmt ab.

Bei genauerer Betrachtung der Auflösung der beiden Dimensionen (Retentionszeit und Kompensationsspannung) zeigt sich, dass die Auflösung der Kompensationsspannung wesentlich besser ist, als die der Retentionszeit. Grund dafür ist vor allem die kurze GC-Säule. Mit anderen Einstellungen des Gerätes ist es möglich, die Auflösung der Retentionszeit zu verbessern. Das führt gleichzeitig zu einer Verschlechterung der Auflösung in Richtung der Kompensationsspannung.

### 3.2.2 Auswahl geeigneter Merkmale

Für die Auswahl geeigneter Merkmale wird zu Beginn eine Vorverarbeitung der Spektrogramme durchgeführt. Darauf folgen die Merkmalsgewinnung und die Reduktion der Merkmale. Die drei Schritte werden nachfolgend erläutert.

#### 3.2.2.1 Vorverarbeitung der Spektrogramme

Bei der Aufnahme der Spektrogramme stellte sich heraus, dass die verschiedenen Spektrogramme nicht auf einer Ebene liegen. Sie sind in Richtung der Intensität verschoben. Um eine Klassifizierung und Vergleichbarkeit der Atemluft anhand der DM-Spektrogramme zu ermöglichen, ist eine Korrektur notwendig. Der erste Schritt ist die sogenannte Baselinekorrektur. Bis zu einer Retentionszeit von 20 s findet lediglich eine Analyse des Trägergases statt. Die Intensitäten in den Spektren links und rechts des RIP sollten nahezu Null sein, da normalerweise keine Ionen der Probe das microDMx-Modul durchqueren. Wegen der fehlenden Eichung finden sich jedoch Intensitäten neben dem RIP. Zusätzlich tritt immer ein unterschiedlicher Mittelwert der Intensitäten in diesen Bereichen puren Rauschens von Messung zu Messung auf. In dieser Form sind die Spektrogramme nicht vergleichbar. In Abbildung 18 sind zwei Spektrogramme zur Verdeutlichung des Problems abgebildet.

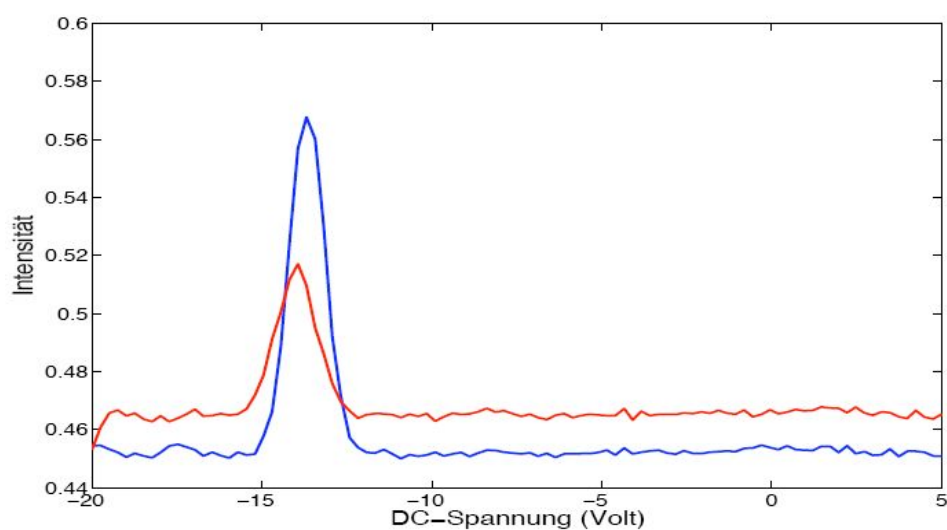


Abbildung 18: Zwei Einzelspektren von verschiedenen Messungen (jeweils bei 10 s Retentionszeit) vor der Baselinekorrektur [16] S. 22

Zur Lösung dieses Problems wird eine Baselinekorrektur der Spektrogramme vorgenommen. Die mittlere Intensität in verschiedenen Bereichen reinen Rauschens ändert sich in den Spektrogrammen kaum. Das gilt sowohl für verschiedene Spektrogramme als auch für Bereiche innerhalb eines Spektrogramms. In einem kleinen Bereich puren Rauschens kann der Mittelwert der Intensitäten ermittelt werden. Dieser wird punktweise von der gesamten Messung subtrahiert. Als Bereich für Messungen einer Beispielstichprobe bot sich der Bereich von 1 bis 20 s Retentionszeit und von -2,5 bis 2,5 V Kompensationsspannung an. Zu diesen Retentionszeiten sind noch keine VOCs zu erwarten. Es treten auch keine Peaks durch eventuelle Verunreinigung der Filter auf. Die Konstante  $c_b$ , die zur Korrektur verwendet wird, berechnet sich wie folgt [16] S. 23:

$$c_b = \sum_{v=-2,5V}^{2,5V} \sum_{t=1}^{20s} \frac{I_{v,t}}{N} \quad (3.3)$$

N ist die Anzahl an Messwerten in diesem Bereich. In Abbildung 19 sind die zwei korrigierten Spektren aus Abbildung 18 zu sehen und zwei Spektren derselben Spektrogramme zum Zeitpunkt von 220 s Retentionszeit.

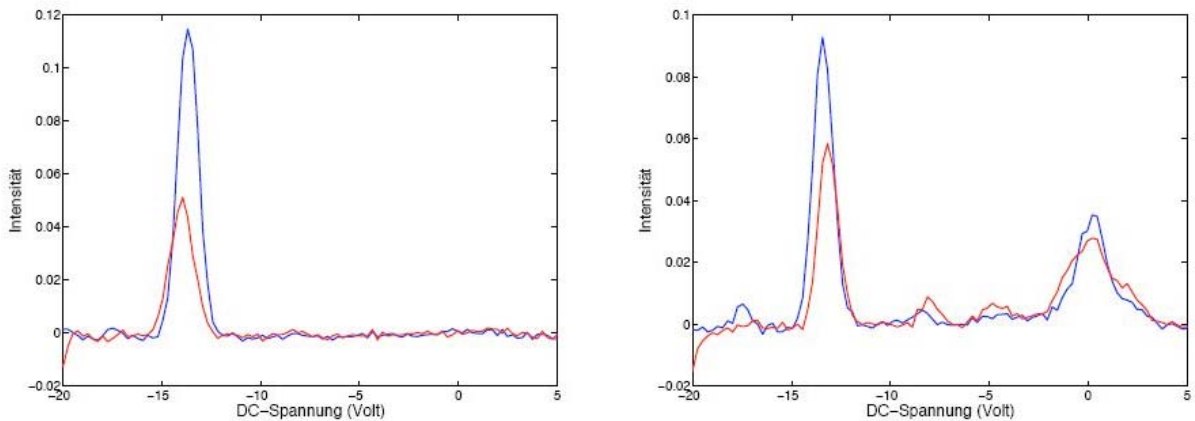


Abbildung 19: Zwei Einzelspektren von verschiedenen Messungen bei 10 s (links) und zwei Einzelspektren von denselben Messungen bei 220 s (rechts) Retentionszeit jeweils nach der Baselinekorrektur [16] S. 24

Der zweite Schritt der Vorverarbeitung ist die Glättung der Spektren, die den Rauschanteil reduziert. Ein Rauschen im Signal kann unerwünschte Maxima in den Intensitäten hervorrufen. Für die Glättung wird ein gleitender Mittelwertfilter der Breite 3 zur Entfernung

des Rauschens verwendet. In Abbildung 20 wird ein Spektrogramm vor und nach dem Filter mit dem gleitenden Mittelwertfilter der Breite 3 dargestellt.

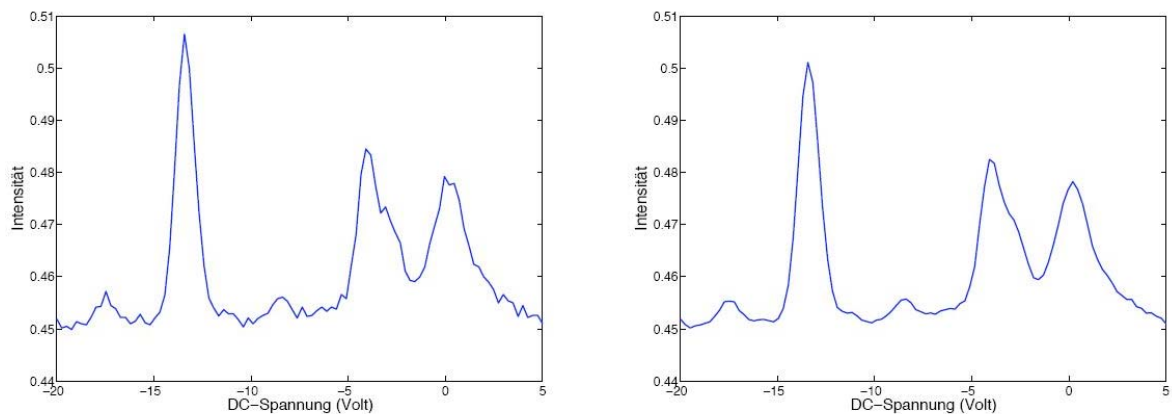


Abbildung 20: Ein Spektrogramm (links) vor und nach dem Filtern mit einem gleitenden Mittelwertfilter der Breite 3 (rechts) [16] S. 24

### 3.2.2.2 Merkmalsgewinnung

Die gesuchten Signale bzw. Messergebnisse der Messungen sind die Peaks. Diese können über die lokalen Maxima bestimmt werden. In die Analyse werden nur die Peaks einbezogen, die über einem gewissen Grundrauschen bzw. Schwellwert (Threshold) liegen. Peaks, die durch dieses Rauschen verursacht werden bzw. vom Rauschen nicht zu differenzieren sind, fallen aus der Analyse heraus. Je niedriger der Schwellwert gewählt wird, desto mehr Peaks werden in die folgende Analyse einbezogen. Er entspricht der achtfachen Standardabweichung. Alle Peaks, die über dem Schwellwert liegen, werden mithilfe der lokalen Maxima bestimmt. Diese können Einzelwerte oder mehrere verbundene Werte gleicher Intensität sein. Mittels einer 8-connected-Nachbarschaft werden die „Nachbarwerte“ auf ihre Intensitäten geprüft. Ein Messpunkt ist ein lokales Maxima, wenn alle Punkte seiner Achter-Nachbarschaft kleiner als er sind. Liegt der Messpunkt dazu noch über dem Schwellwert, handelt es sich um einen relevanten Peak in der Messung.

Für die folgende Analyse wird die Datenmenge reduziert. Es wird lediglich die Region ab einer Kompensationsspannung von -7 V betrachtet. Dieser Bereich wird als Region of Interest (ROI) bezeichnet. Nur in diesem Bereich treten bei Messungen der menschlichen Atemluft

relevante Peaks auf. Durch die Festlegung der ROI werden der RIP sowie andere balkenförmige Peaks, die von Verschmutzungen der Filter herrühren, von der Auswertung ausgeschlossen. Der Rechenaufwand wird damit reduziert.

Ein weiteres Problem, das zwischen den einzelnen Messungen auftritt, ist die Verschiebung einiger Peaks. Es wird angenommen, dass es sich einerseits um geringe Unterschiede in der Retentionszeit und der Messung im elektrischen Feld handelt, die z. B. durch Anlagerung von Wassermolekülen an den Ionen erklärbar ist. Andererseits kann auch eine Inkonstanz des Messsystems nicht völlig ausgeschlossen werden. Solche Phänomene sind auch von anderen Analysesystemen bekannt.

Das Problem wird in der Klassifizierungssoftware mittels Clusteranalyse gelöst, die über die Positionen aller ermittelten Peaks angewendet wird. Peaks, die sich innerhalb eines bestimmten vorgegebenen Bereiches befinden und bestimmte Ähnlichkeiten aufweisen, werden zu Clustern zusammengefasst. Als Ähnlichkeitsmaß dient der Abstand der Peaks zueinander. Die Höhe eines Peaks oder sein Volumen spielen für das Clustering keine Rolle. Die beiden Werte repräsentieren die Menge der Peak verursachenden Substanz. Es findet auch hier eine Reduktion der Datenmenge statt. Die Clusteranalyse erfolgt über die Peakpositionen aller Messungen, die betrachtet werden sollen. Für die Klassifikation der Ausatemluft standen verschiedene Clusteranalyseverfahren zur Wahl. Sowohl hierarchische - als auch k-means Verfahren wurden in der Software getestet. Bei den hierarchischen Verfahren sind die Cluster auch bei mehrmaliger Anwendung immer gleich, bei k-means kann sich das Ergebnis aufgrund zufällig gewählter Startpunkte von Mal zu Mal unterscheiden. In der Klassifizierungssoftware wird das hierarchische Complete-Linkage-Verfahren angewendet. Dieses Verfahren stellte sich als besonders geeignet heraus. Bei dem Complete-Linkage-Clusterverfahren werden zwei Peaks nur vereint, wenn für alle Objekte des entstehenden Clusters gilt, dass ihr Abstand jeweils kleiner als ein vorher festgelegter Wert ist. Dieser Wert entspricht der maximalen Verschiebung. Die Berechnung dieses Wertes wird in der Quelle [16] dargelegt und erläutert.

Die durch das Complete-Linkage-Verfahren erhaltenen Cluster können zur Ermittlung geeigneter Merkmale genutzt werden.“ [16]

### 3.2.2.3 Merkmalsreduktion

Die Spektrogramme enthalten viele Informationen und Merkmale. Um die Merkmale zu reduzieren, wird die Trennungseigenschaft einzelner Merkmale bestimmt. Für die Analyse sind Merkmale von großer Bedeutung, die gute Trenneigenschaften zwischen den Klassen bzw. Gruppen aufweisen. Das sind die Merkmale, in deren zugehörigen Clustern hauptsächlich Peaks der Messungen einer der beiden Gruppen liegen. [16] Die Flächeninhalte der Peaks oder die mittleren Intensitäten in diesem Cluster weisen starke Unterschiede zwischen den Gruppen auf. Die Ermittlung der Merkmale wird in der Auswertesoftware mittels Diskriminanzanalyse realisiert. Die Bewertung der einzelnen Merkmale nach ihrer Trenneigenschaft bezüglich der Gruppen wird gesucht. Sie erfolgt über das Fisher-Kriterium. [16] Nähere Informationen dazu finden sich in Quelle [16].

### 3.2.3 Ziehen der Klassengrenzen

Das Ziehen der Klassengrenze ist der folgende Schritt, nachdem geeignete Merkmale bestimmt wurden. Für die Festlegung von Klassengrenzen können verschiedene Klassifikationsverfahren angewandt werden. In der Auswertesoftware wird eine Support-Vector-Machine<sup>15</sup> als Klassifikator gewählt. Der Speicherbedarf dafür ist relativ klein. Mit der Wahl einer geeigneten Kernel-Funktion<sup>16</sup> sind verschiedenste Trennungen möglich. In der Klassifizierungssoftware für die Ausatemluft wird eine Gaussian Radial Basis Function als Kernel-Funktion eingesetzt.

Die Cluster mit den besttrennenden Eigenschaften werden ausgewählt, um eine Messung zu beschreiben. Um zu überprüfen, wie gut die Gruppen zu trennen sind, wird jeweils ein Teil der Messungen herausgenommen und mit dem Rest ein Klassifikator trainiert. Es findet eine Trennung des Datensatzes in Trainings- und Testdatensatz statt. Danach wird überprüft, wie korrekt die herausgenommenen Messungen mithilfe des Klassifikators wieder zugeordnet werden können.

---

<sup>15</sup> mathematisches Verfahren; Klassifikator; Vgl. [16]

<sup>16</sup> mathematische Funktion; Vgl. [16]



Da die zur Verfügung stehenden Datensätze der aufgenommenen Spektrogramme relativ klein sind, wird dieser Vorgang mehrfach wiederholt. Dieser Prozess wird als Kreuzvalidierung bezeichnet. Bei dem für die Auswertesoftware verwendeten Verfahren handelt es sich um eine sogenannte 10-fold-Kreuzvalidierung. Dieses Verfahren wählt wiederholt 90 % der Spektrogramme als Trainingsdatensatz und 10 % als Testdatensatz zufällig aus. Am Ende wird aus allen Wiederholungen die Korrektheit bzw. die Korrektklassifikationsrate errechnet. Diese unterscheidet sich je nach unterschiedlichen Anzahlen an verwendeten Clustern.

Das Resultat dieser Vorgänge ist in Abbildung 21 zu sehen.

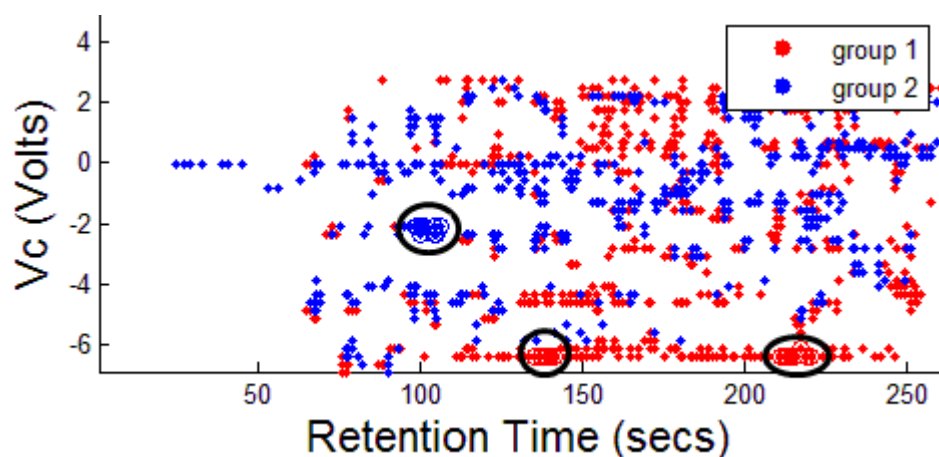


Abbildung 21: Darstellung der in die Analyse einbezogenen Cluster (siehe Einkreisungen). Die eine Gruppe (Gruppe 1) besteht aus Probanden, die keiner Exposition ausgesetzt sind. Die andere Gruppe (Gruppe 2) besteht aus Probanden, die inhalativer Exposition ausgesetzt sind. Jede Gruppe besteht aus 14 Probanden, von denen je ein Spektrogramm in die Analyse einbezogen wurde.

Es kann dazu kommen, dass die Korrektklassifikationsraten bei einer mehrmaligen Wiederholung der Analyse unterschiedliche Ergebnisse aufweisen. Grund dafür ist, dass die gesamte Kreuzvalidierung auch mehrmals wiederholt wird. Solche unterschiedlichen Ergebnisse sind beispielsweise in Abbildung 22 dargestellt. Die obige Analyse wurde zweimal hintereinander durchgeführt.

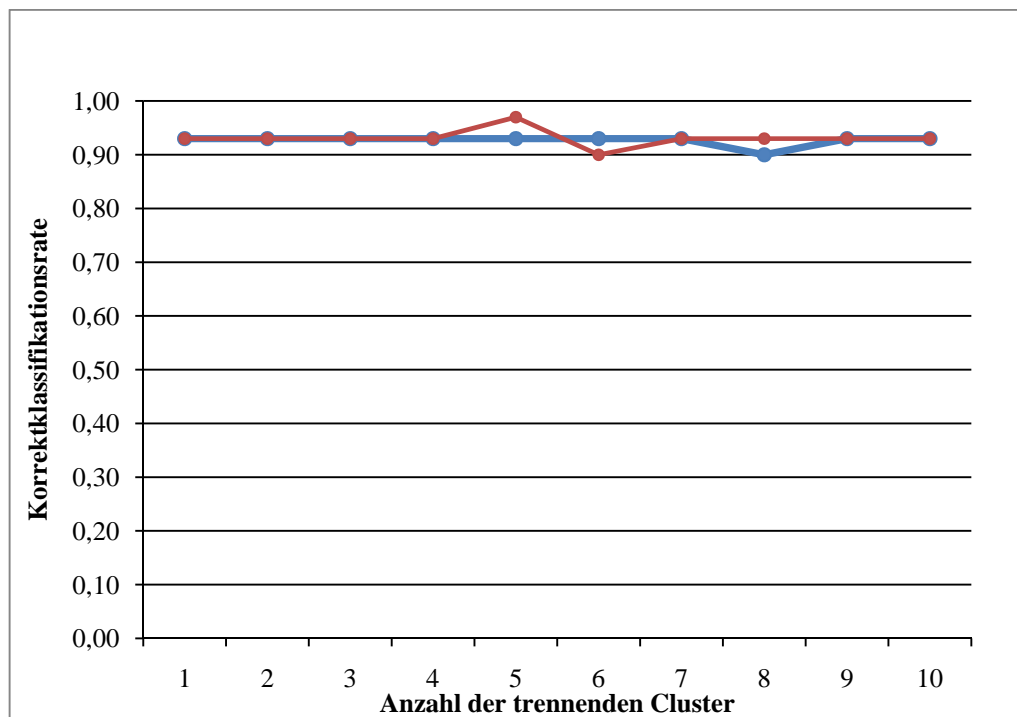


Abbildung 22: Beispiel für eine Korrektklassifikationsrate für die Trennung zweier Gruppen

### 3.2.4 Vorgehensweise bei der Analyse der Ausatemluftspektrogramme

Bevor eine Analyse mit der Auswertesoftware möglich ist, müssen Gruppen aus den aufgenommenen Spektrogrammen der Probanden mit gemeinsamen signifikanten Merkmalen zusammengestellt werden. Bei der Analyse werden zwei Gruppen miteinander verglichen. Die eine Gruppe weist eine bestimmte Eigenschaft auf. Es werden beispielsweise alle Raucher in einer Gruppe zusammengefasst. Die zweite Gruppe hingegen weist diese Eigenschaft nicht auf. Sie besteht folglich im Beispiel aus allen Nichtraucher. Welche Gruppe dabei Gruppe 1 oder Gruppe 2 ist, spielt für die Auswertung keine Rolle.

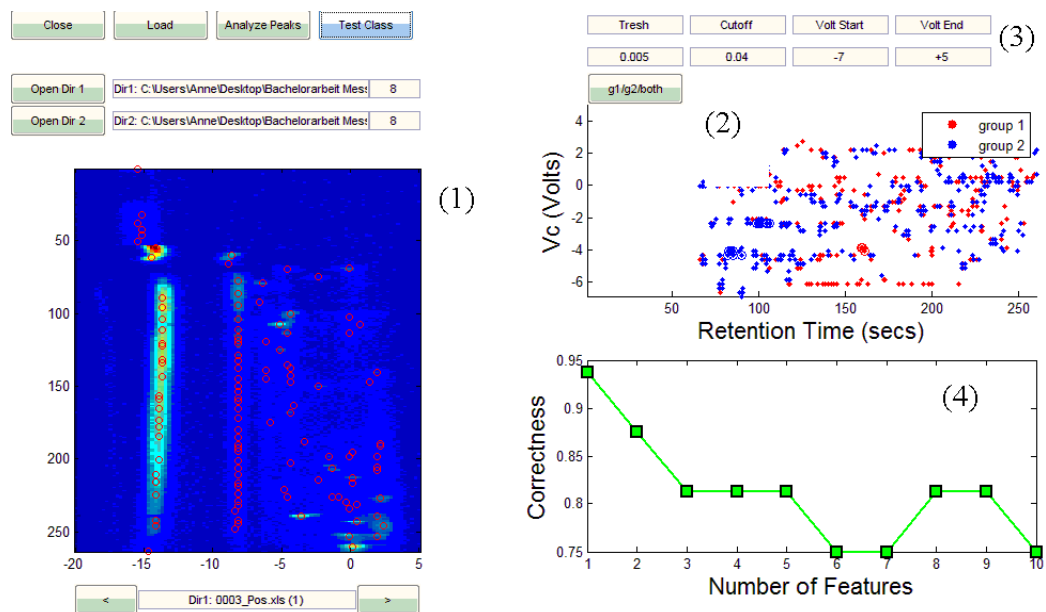


Abbildung 23: Benutzeroberfläche der Auswertesoftware. Hier am Beispiel von Rauchern und Nichtrauchern. Gruppe 1 (rot) besteht aus 8 Nichtrauchern. Gruppe 2 (blau) hingegen aus 8 Rauchern. In die Analyse wurde je eine Messung pro Proband eingebracht.

In der Abbildung 23 sind Beschriftungen angebracht, die zum Verständnis der Benutzeroberfläche des Programms dienen sollen. Im Feld (1) wird das gerade betrachtete Spektrogramm mit den markierten Peaks, die für die Auswertung entscheidend sind, dargestellt. Die Spektrogramme können separat vom Benutzer betrachtet werden.

Im Diagramm (2) sind alle Peaks zu sehen, die für die Auswertung von Bedeutung sind. Um bereits dort Unterschiede zu erkennen, sind die Peaks der Gruppe 1 und 2 durch verschiedene Farben dargestellt. In diesem Fall sind alle rot markierten Peaks den Nichtrauchern zuzuordnen und alle blau markierten den Rauchern.

Die Optionsleiste (3) dient dem Benutzer, um Einstellungen vorzunehmen. Im Feld „Thresh“ („Threshold“) stellt der Benutzer den Schwellwert ein.

Im Diagramm (4) werden die Korrekturklassifikationsraten wiedergegeben, mit der eine gewisse Anzahl von trennenden Clustern die Gruppen voneinander trennt.

### 3.3 Versuchsdurchführung

Folgend sollen die Atemluftsammlung und die Versuchsplanung erläutert werden. Anschließend werden die Probanden vorgestellt und die Analyse mit der Auswertesoftware beschrieben.

#### 3.3.1 Probennahme

Die Atemluftanalyse soll nur mit dem Exhalat aus der Lunge stattfinden. Weder die Umgebungsluft noch die Luft aus der Mundhöhle des Probanden sollen die Spektrogramme verfälschen. Dafür wurde ein spezielles Atemrohr mit einer Lochblende über einen dünnen Schlauch an dem Gerät angebracht. In dieses Atemrohr atmet der Proband 20 s konstant bzw. gleichmäßig hinein.

Das Atemrohr besteht aus einem Lufteinlass, einem Ventil und einem Sammelbehälter. Abbildung 24 stellt das Atemrohr mit seinen Komponenten dar.



Abbildung 24: Atemrohr mit Mundstück und Schlauch, der die Probe zum microAnalyzer™ überführt

Durch den Lufteinlass und das Ventil gelangt das Exhalat des Probanden in den Sammelbehälter. Das Ventil verhindert, dass die zu analysierende Probe aus dem

Sammelbehälter wieder nach außen strömen kann. Im Sammelbehälter, der ein Volumen von 78,9 ml besitzt, wird das Exhalat gesammelt. Es entsteht eine Gasreserve. Der microAnalyzer™ saugt pro Sekunde 1 ml des Exhalats an. Somit werden 20 ml der Probe für die Analyse in das Gerät gesaugt. Das bedeutet, dass ein Exhalatüberschuss von 58,9 ml im Sammelbehälter entsteht. Die Gasreserve sorgt dafür, dass keine Fremdluft in das Gerät gesaugt wird, falls der Proband vor Beendigung des Ansaugens der Probe durch das Gerät die Messung unter- oder abbricht. Da der Proband 20 s in das Atemrohr hinein atmet, ist gewährleistet, dass sich Exhalat tief aus der Lunge in dem Atemrohr befindet.

Für die meisten Probanden stellt es eine Schwierigkeit dar, konstant und über 20 s in das Atemrohr zu atmen. Am Ende des Sammelbehälters befindet sich deswegen eine Lochblende, die einen konstanten Fluss beim Ausatmen schafft. Der Proband kann dadurch nur so schnell in das Atemrohr hinein atmen, wie es ihm die Lochblende ermöglicht. Sie unterstützt den Probanden zusätzlich, seine Ausatemluft für 20 s aufteilen zu können. Dazu werden zwei Lochblenden auf den Fluss der Ausatemluft bei unterschiedlichem Druck (siehe Punkt 4.1) getestet. Dies geschieht durch einen Spirometrieaufbau und einer Eichpumpe. Darüber werden der Fluss und der Druck gemessen. Eine Lochblende besitzt einen Innendurchmesser von 1,3 mm, die andere einen Innendurchmesser von 1,2 mm. Die Ergebnisse dieses Versuchs werden in Abbildung 25 und Abbildung 26 dargestellt.

Hinter dem Ventil befindet sich eine Öffnung, durch die die gesammelte Ausatemluft über einen dünnen Schlauch in den microAnalyzer™ überführt wird. Mithilfe mehrerer Tests wurde eine optimale Länge des Schlauches bestimmt. Der Schlauch darf weder zu kurz noch zu lang sein, da sonst eine Kondensatabscheidung eintritt, die sich negativ auf die Spektrogramme auswirkt. Die Länge des Schlauches beträgt 30 bis 35 cm.

### 3.3.2 Versuchsplanung

Bevor die Messungen mit dem microAnalyzer™ stattfinden konnte, musste im Vorfeld ein Probandenbogen erstellt werden, um die Eigenschaften und Merkmale der Probanden festzuhalten. Es wurden das Alter, die Größe und das Gewicht der Probanden sowie die Vitalwerte, der Body Mass Index (BMI), Erkrankungen, Impfungen, Beschwerden, berufliche

inhalative Belastungen, Medikamente, Ernährungsgewohnheiten, Nahrungsaufnahme am Versuchstag und Rauchgewohnheiten notiert.

Die Messreihen an sich verliefen in jeder Einrichtung gleich. Die Spektrogramme der Probanden wurden mehrmals am Tag (früh, mittags und abends), über mehrere Tage aufgenommen.

Das beschriebene Vorgehen war wichtig, um die Reproduzierbarkeit der Spektrogramme nachzuweisen, Veränderungen im Laufe der Tage zu beobachten und um genügend Daten für eine sichere Analyse mit der Auswertesoftware zur Verfügung zu stellen. Desweiteren wurden Spektrogramme der Umgebungsluft in den Räumen, in denen die Messreihen stattfanden, aufgenommen. So war es möglich, auf Gemeinsamkeiten zwischen Ausatemprobe und Umgebungsluft zu schließen. An jedem Versuchstag wurden zudem Luftdruck und Luftfeuchte bestimmt, um deren möglichen Einfluss einbeziehen bzw. ausschließen zu können.

Die Abspeicherung der Spektrogramme erfolgte durch die Expert-Software in dem vom Benutzer festgelegten Ordner. Für die Auswertung mit der Software zur Klassifizierung der Ausatemluft wurden die Spektrogramme der Probanden zusätzlich nach bestimmten Merkmalen sortiert. [21]

### 3.4 Probanden

An den Messungen nahmen 53 Probanden teil. Die Messungen fanden dabei in verschiedenen Einrichtungen statt. Die Probanden wurden in zwei Hauptgruppen unterschieden. Die eine Gruppe besteht aus Probanden, die im Büro arbeiten und keinen inhalativen Belastungen ausgesetzt sind (folgend als Büro bezeichnet). Die Messungen für diese Gruppe fanden an drei verschiedenen Standorten mit Büroatmosphäre statt. Bei der anderen Gruppe handelt es sich um Probanden, die in einem Reifenerneuerungswerk (folgend RW genannt) arbeiteten und dort täglich chemischen Expositionen ausgesetzt sind. Um zu zeigen, dass eine Diskriminierung von Gruppen mithilfe des microAnalyzers™ und des

Klassifizierungsprogramms möglich ist, wurden bewusst diese stark unterschiedlichen Umgebungen der beiden Hauptgruppen Büro und RW gewählt.

In Tabelle 6 wurden Zahlen und Fakten bezüglich der Merkmale der Probanden zusammengetragen.

Tabelle 6: Statistik der Merkmale der Probanden, die in der zehnwöchigen Studie teilnahmen

	<b>Büro</b>	<b>RW</b>	<b>alle</b>
<b>Probanden gesamt</b>	<b>39</b>	<b>14</b>	<b>53</b>
männlich	18	12	30
weiblich	21	2	23
<b>Alter</b>			
< 21 Jahre	1	2	3
21 - 39 Jahre	15	6	21
40 - 60 Jahre	20	6	26
> 60 Jahre	3	0	3
<b>Gewichtsgruppen nach BMI</b>			
Untergewicht	1	0	1
Normalgewicht	24	12	36
Übergewicht	14	2	16
<b>Bekannte Erkrankungen</b>	<b>20</b>	<b>6</b>	<b>26</b>
davon mit Hypertonie	5	2	7
davon mit Diabetes mellitus (insulingeführt, Diät, Medikamente)	3	2	5
davon mit Allergien (Heuschnupfen, Stauballergie etc.)	7	0	7
davon mit Asthma	2	0	2
<b>keine bekannten Erkrankungen</b>	<b>19</b>	<b>8</b>	<b>27</b>
<b>berufliche inhalative Belastungen</b>	<b>0</b>	<b>14</b>	<b>14</b>
<b>Nichtraucher</b>	<b>34</b>	<b>10</b>	<b>44</b>
<b>Raucher</b>	<b>5</b>	<b>4</b>	<b>9</b>

### 3.5 Versuchsbeschreibung der Analyse mittels Auswertesoftware

Die erste Aufgabe bestand in der Untersuchung der Spektrogramme auf ihre Reproduzierbarkeit am selben Probanden. Im Anschluss wurde untersucht, ob die Diskriminierung von Gruppen anhand ihrer differenziellen Ionenmobilitätsspektrogramme möglich ist. Die Analysen mithilfe der Auswertesoftware werden im folgenden Abschnitt beschrieben.

Auf die Einbeziehung von Doppelmessungen der einzelnen Probanden in die Analyse wurde verzichtet, um eine sichere und aussagekräftige Auswertung zu gewährleisten. Für alle Analysen wurde ein Schwellwert von 0,005 V gewählt. Andere Einstellmöglichkeiten der Auswertesoftware wurden nicht geändert.

#### 3.5.1 Reproduzierbarkeit am selben Probanden

Um die Reproduzierbarkeit der Spektrogramme am selben Probanden darlegen zu können, wurden zu Beginn zwei Probanden aus dem Büro ausgewählt. Die Probanden 1 und 2 weisen weder Erkrankungen auf, noch nehmen sie Medikamente ein. Bei Proband 1 handelt es sich um einen Nichtraucher, bei Proband 2 um einen Raucher. Neben diesen beiden Probanden wurden Proband 3 und Proband 4 ausgewählt, die in dem Reifenenerneuerungswerk (RW) arbeiteten. Proband 3 ist Nichtraucher, Proband 4 hingegen Raucher. Für jeden der vier Probanden wurden zwei Gruppen gebildet, in denen jeweils drei Spektrogramme dieses Probanden unterschiedlicher Tage vorhanden sind. Die beiden Gruppen werden mithilfe der Auswertesoftware analysiert. Die Ergebnisse der Analysen sind in Punkt 4.2 in den Abbildung 27, Abbildung 28, Abbildung 29 und Abbildung 30 dargestellt.

Um die Reproduzierbarkeit am Probanden genauer zu untersuchen, wurden weitere Analysen durchgeführt. Dazu wurden pro Hauptgruppe Büro und RW vier Probanden ausgewählt. Proband 1, 2, 3 und 4 entsprechen dabei den Probanden der zuvor durchgeführten Analysen. Jedem dieser Probanden wurde ein weiterer zugeordnet, der ähnliche Eigenschaften aufweist. So sind Proband 1 und Proband 5 Nichtraucher, die im Büro tätig sind. Proband 2 und 6 sind



hingegen Raucher und arbeiten ebenfalls im Büro. Die Spektrogramme von Proband 1 wurden mit denen von Proband 5, die von Proband 2 mit denen von Proband 6 verglichen.

Die Spektrogramme der beiden Probanden wurden in zwei Gruppen aufgeteilt. Die erste Gruppe enthält sechs Spektrogramme des Probanden 1 und die zweite sechs Spektrogramme des Probanden 5. Gleiches gilt für Proband 2 und 6. Diese beiden Gruppen wurden miteinander verglichen und analysiert. Die Ergebnisse der Analysen der Spektrogramme sind in Punkt 4.2 zu sehen. Abbildung 31 stellt das Ergebnis für die Probanden 1 und 5 dar, Abbildung 32 das Ergebnis für die Probanden 2 und 6.

Für die Hauptgruppe RW wurden ebenfalls zwei weitere Probanden ausgewählt. Proband 3 und 7 sind Nichtraucher, Proband 4 und 8 dagegen Raucher. Auch hier wurden die beiden Nichtraucher miteinander verglichen, ebenso die Raucher. Es wurden jeweils sechs Spektrogramme jedes Probanden in die Analyse einbezogen. Die Ergebnisse sind in Abbildung 33 und Abbildung 34 dargestellt.

Als Abschluss der Untersuchungen zur Reproduzierbarkeit am Probanden wurden zehn Messungen des Probanden 2 mit Messungen von zehn anderen Probanden verglichen. Die zehn Probanden wurden beliebig aus den beiden Hauptgruppen Büro und RW ausgewählt. Pro Proband wurde eine Messung in die Analyse einbezogen. Das Ergebnis der Analyse ist in Abbildung 35 zu sehen.

### 3.5.2 Diskriminierung von Gruppen

In beiden Einrichtungen wurden neben den Messungen an den Probanden auch Messungen der Umgebungsluft vorgenommen. Es wurde angenommen, dass sich die Luftproben stark voneinander unterscheiden und sich mithilfe der Auswertesoftware eindeutig voneinander trennen lassen. Für die Analyse wurden drei Luftproben des Büros und drei Luftproben des RW ausgewählt. In Abbildung 36 ist das Ergebnis der Analyse zu sehen, in der die Raumluft der Büroatmosphäre der des Reifenenerneuerungswerkes gegenübergestellt wurde.

Desweiteren wurden die beiden Hauptgruppen an sich analysiert. Auch hier wurde vermutet, dass starke Unterschiede zwischen den Probanden der beiden Gruppen auftreten müssen. Für jede Hauptgruppe wurden 14 Probanden ausgewählt. Für jeden Probanden floss je ein Spektrogramm in die Analyse ein. In Abbildung 37 sind die Korrekturklassifikationsraten dieser Analyse zu sehen.

Die beiden Hauptgruppen wurden in weitere Untergruppen gegliedert. Innerhalb der Hauptgruppe Büro wurden Nichtraucher mit Rauchern verglichen. Den Gruppen „Nichtraucher“ und „Raucher“ wurden je vier Messungen von vier Probanden zugeordnet. Gleiches galt für die Hauptgruppe RW. Die Ergebnisse dieser beiden Analysen sind in Abbildung 38 und Abbildung 39 dargestellt.

Entscheidend war nun, ob trotz dieser stark unterschiedlichen Umgebungen alle Nichtraucher von allen Rauchern diskriminiert werden können. Es wurden sowohl Nichtraucher aus dem Büro als auch Nichtraucher aus dem RW mit den Rauchern aus Büro und RW verglichen. In den beiden Gruppen „alle Nichtraucher“ und „alle Raucher“ befanden sich je acht Spektrogramme von acht Probanden. Das Resultat der Analyse ist in Abbildung 40 zu sehen.

## 4 Ergebnisse

In diesem Kapitel der Arbeit werden die Ergebnisse der Studie präsentiert. Es folgen Ergebnisse zur Probennahme und zur Reproduzierbarkeit der Spektrogramme desselben Probanden. Abgeschlossen wird dieses Kapitel mit den Ergebnissen zur Diskriminierung von Gruppen.

### 4.1 Probennahme

Von den 53 Probanden war es allen möglich, über 20 s in das Gerät zu atmen. Keiner der Probanden unterbrach die Messung oder brach sie ab.

Die Ergebnisse des Lochblendentests zur Messung der Flusskonstanz sind in Abbildung 25 und Abbildung 26 dargestellt.

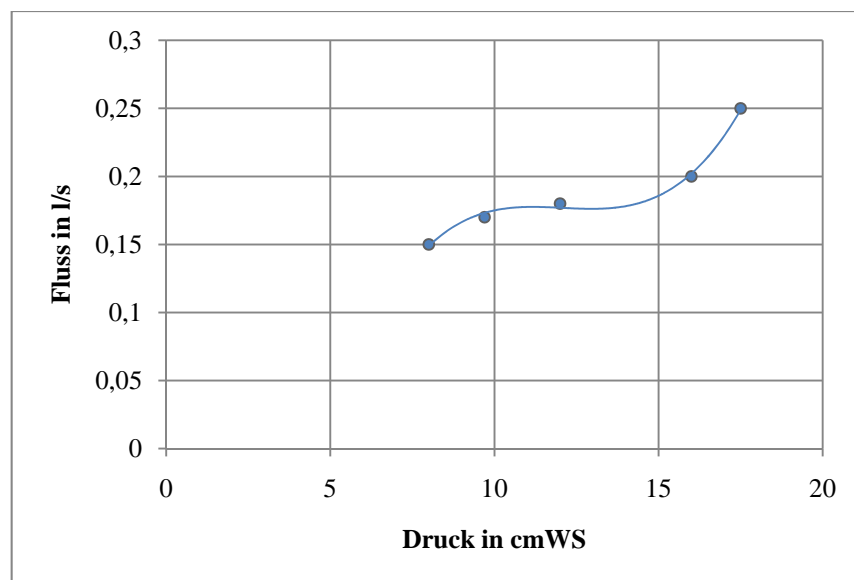


Abbildung 25: Diagramm zur Darstellung des Flusses der Ausatemluft über dem Druck der Lochblende mit einem Innendurchmesser von 1,3 mm.

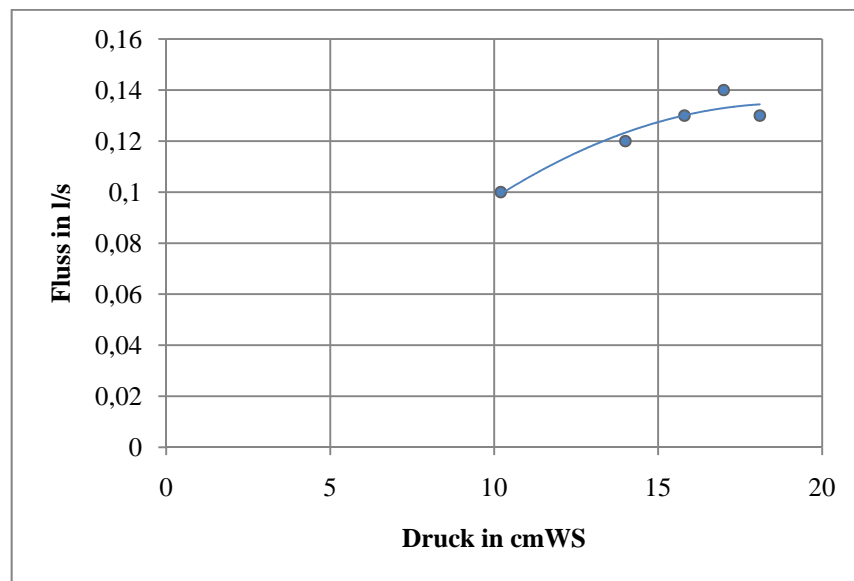


Abbildung 26: Diagramm zur Darstellung des Flusses der Ausatemluft über dem Druck der Lochblende mit einem Innendurchmesser von 1,2 mm.

## 4.2 Reproduzierbarkeit am selben Probanden

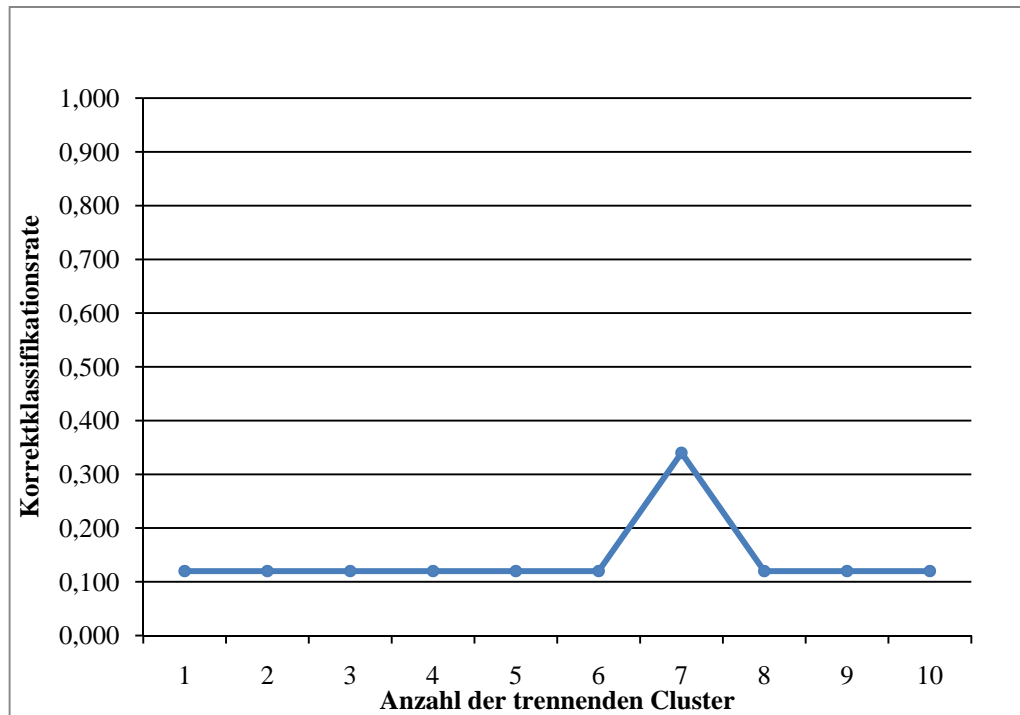


Abbildung 27: Korrektklassifikationsraten für die Reproduzierbarkeit der Spektrogramme des Probanden 1 (Büro und Nichtraucher); Anzahl der in die Analyse einbezogenen Spektrogramme: 6 (3 pro Gruppe).

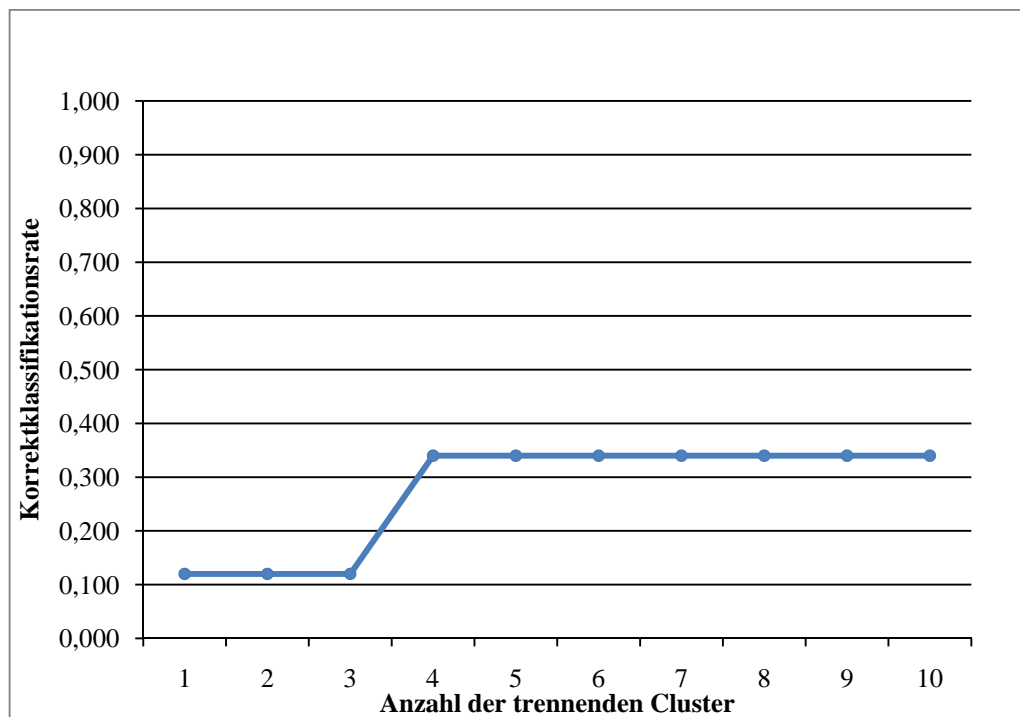


Abbildung 28: Korrektklassifikationsraten für die Reproduzierbarkeit der Spektrogramme des Probanden 2 (Büro und Raucher); Anzahl der in die Analyse einbezogenen Spektrogramme: 6 (3 pro Gruppe).

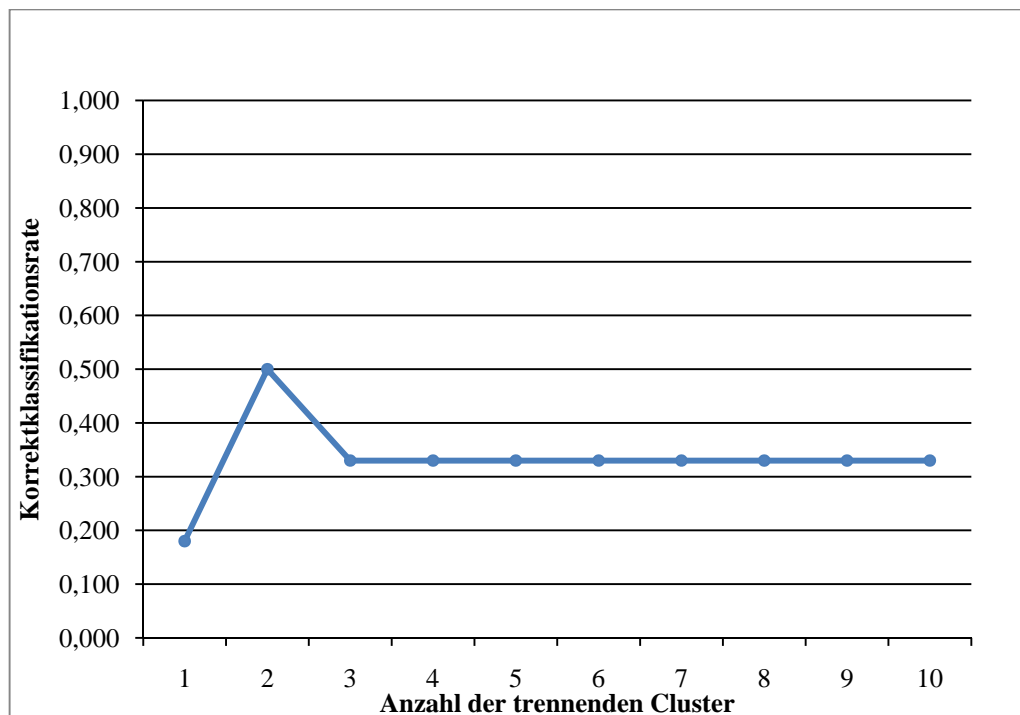


Abbildung 29: Korrektklassifikationsraten für die Reproduzierbarkeit der Spektrogramme des Probanden 3 (RW und Nichtraucher); Anzahl der in die Analyse einbezogenen Spektrogramme: 6 (3 pro Gruppe).

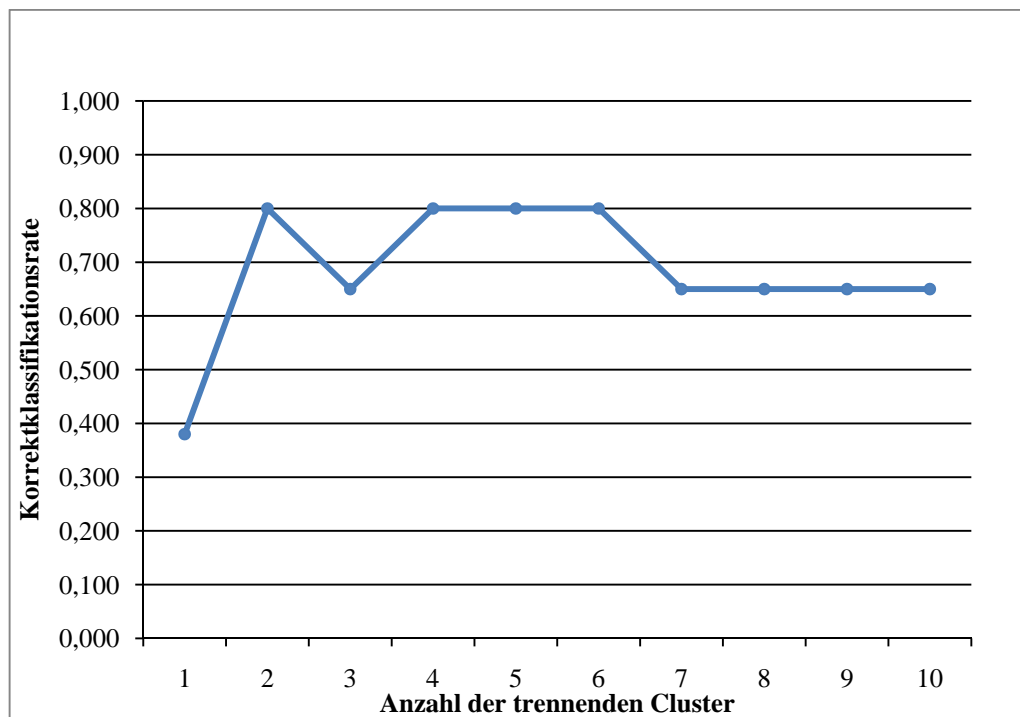


Abbildung 30: Korrektklassifikationsraten für die Reproduzierbarkeit der Spektrogramme des Probanden 4 (RW und Raucher); Anzahl der in die Analyse einbezogenen Spektrogramme: 6 (3 pro Gruppe).

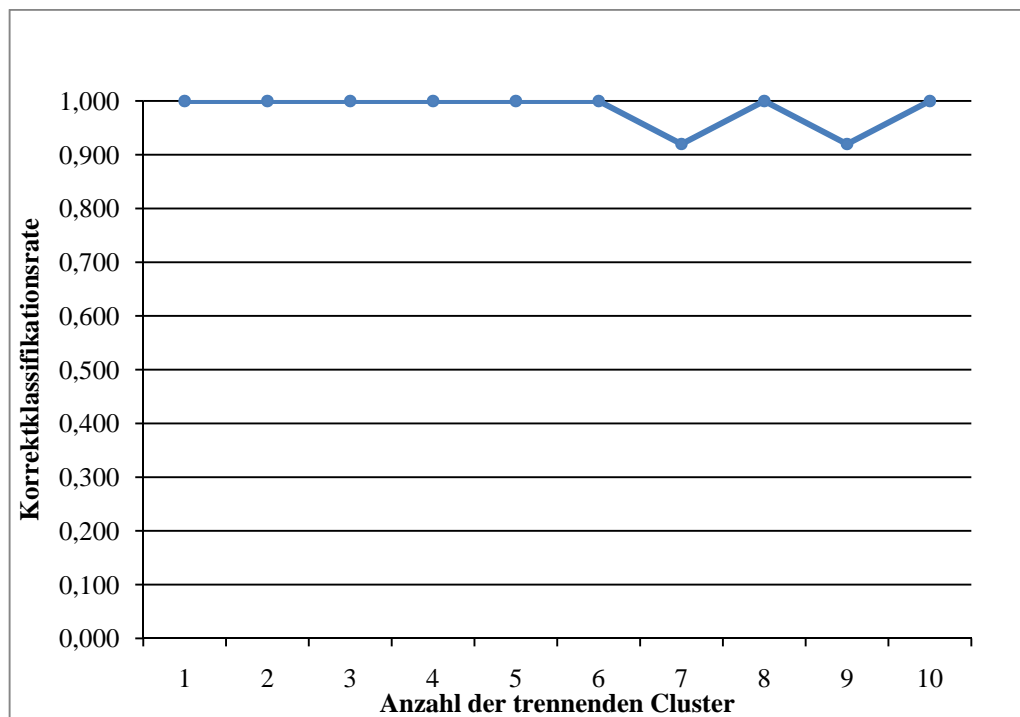


Abbildung 31: Korrektklassifikationsraten für die Reproduzierbarkeit am Probanden. Analyse der Spektrogramme von Proband 1 und Proband 5 (Büro und Nichtraucher); Anzahl der in die Analyse einbezogenen Spektrogramme pro Proband: 6.

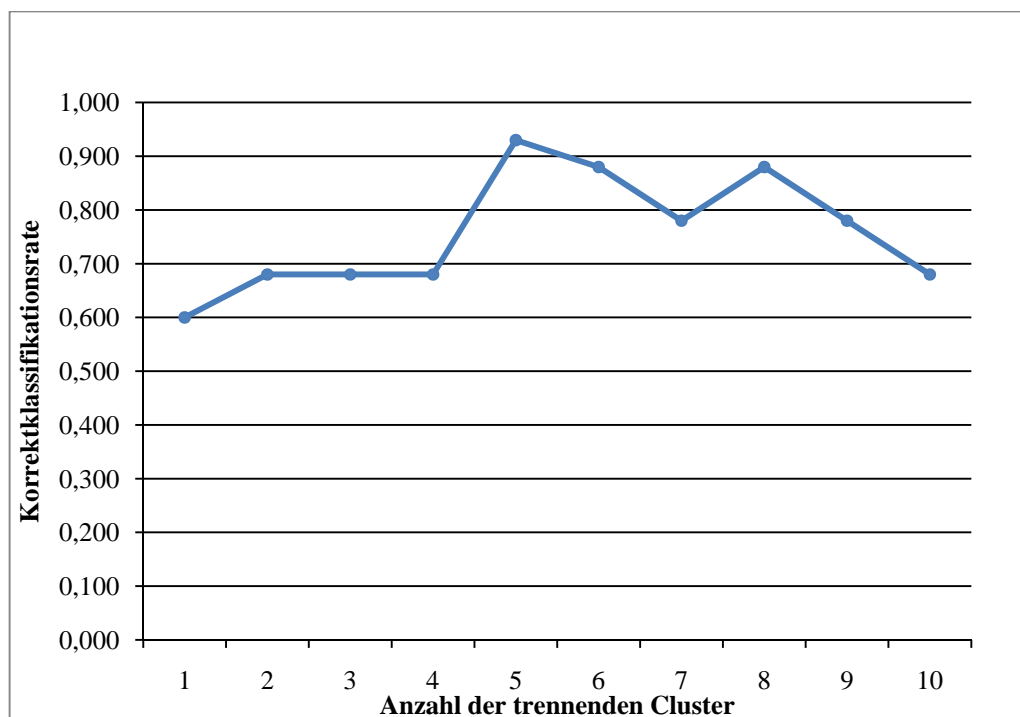


Abbildung 32: Korrektklassifikationsraten für die Reproduzierbarkeit am Probanden. Analyse der Spektrogramme von Proband 2 und Proband 6 (Büro und Raucher); Anzahl der in die Analyse einbezogenen Spektrogramme pro Proband: 6.



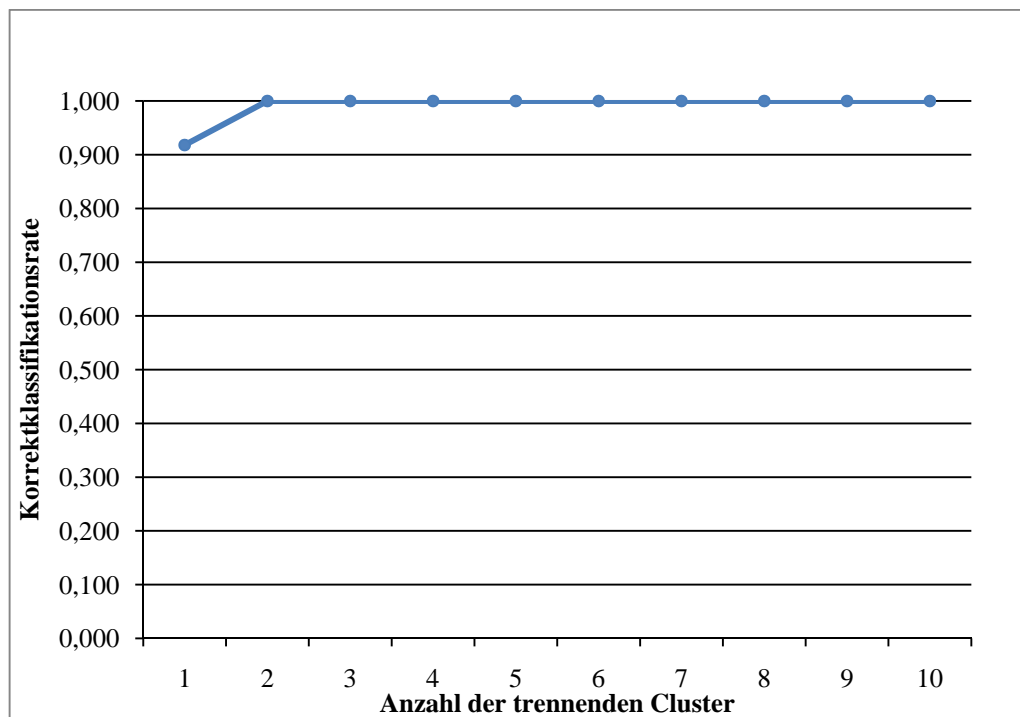


Abbildung 33: Korrektklassifikationsraten für die Reproduzierbarkeit am Probanden. Analyse der Spektrogramme von Proband 3 und Proband 7 (RW und Nichtraucher); Anzahl der in die Analyse einbezogenen Spektrogramme pro Proband: 6.

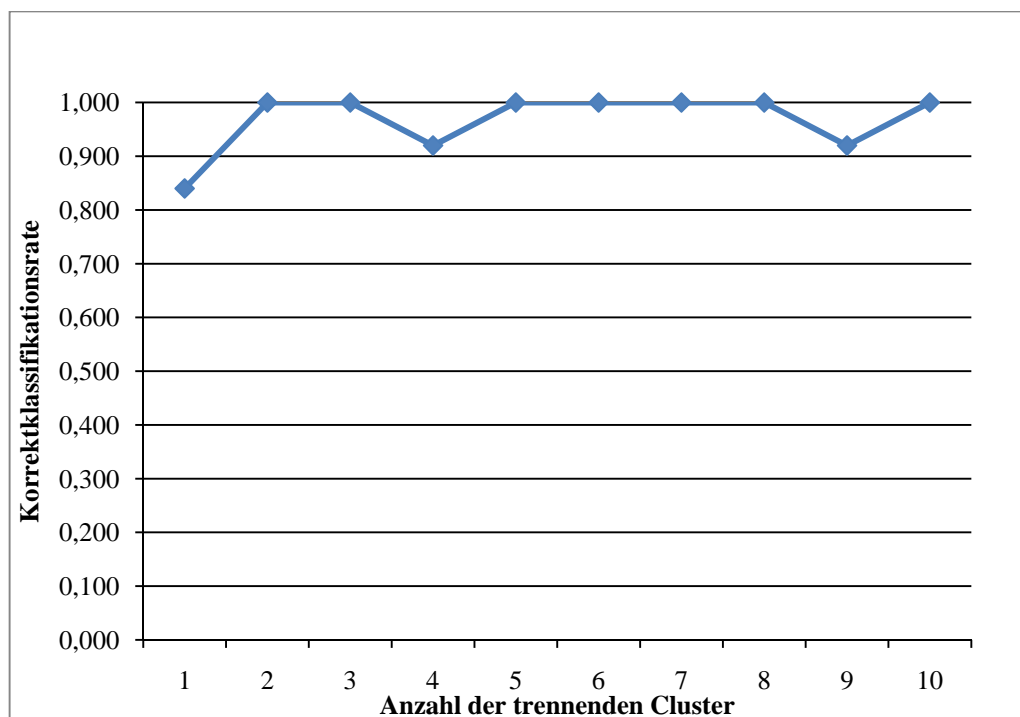


Abbildung 34: Korrektklassifikationsraten für die Reproduzierbarkeit am Probanden. Analyse der Spektrogramme von Proband 4 und Proband 8 (RW und Raucher); Anzahl der in die Analyse einbezogenen Spektrogramme pro Proband: 6.

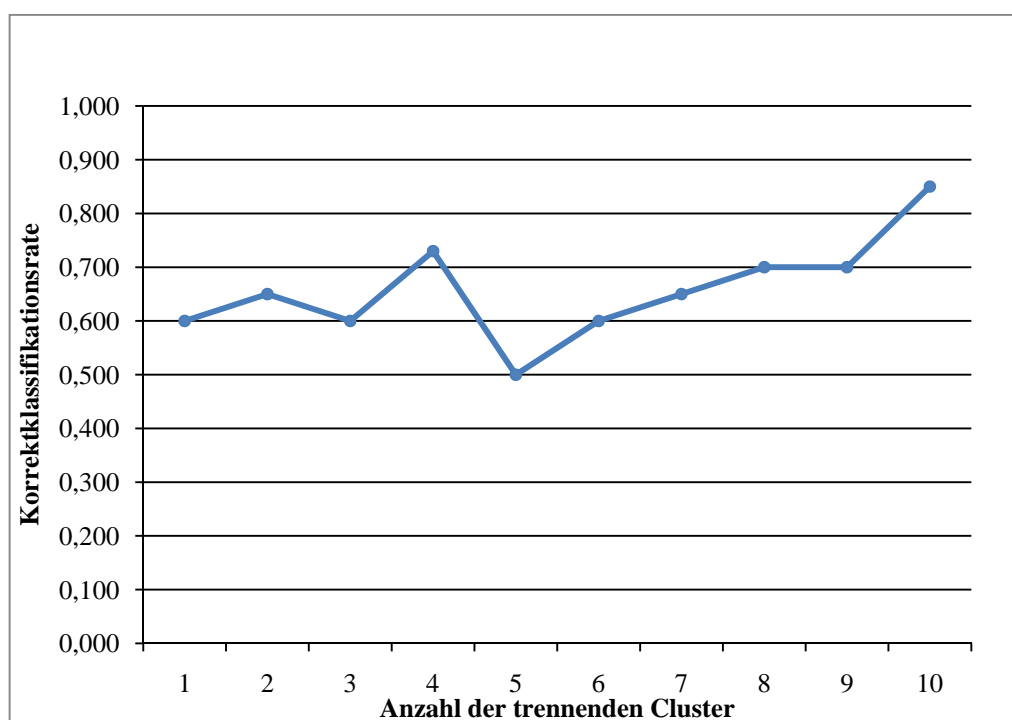


Abbildung 35: Korrektklassifikationsraten für die Reproduzierbarkeit am Probanden. Es wurden zehn Spektrogramme des Probanden 2 mit zehn Spektrogramm von zehn anderen Probanden verglichen.

### 4.3 Diskriminierung von Gruppen

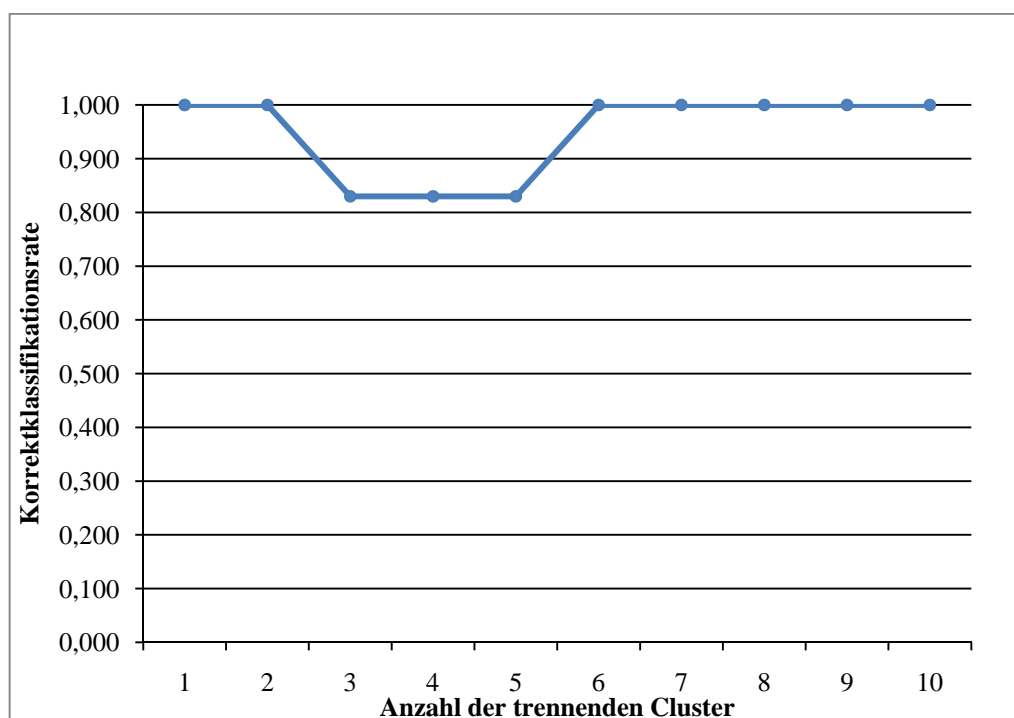


Abbildung 36: Korrektklassifikationsraten zur Diskriminierung der Raumluftproben von Büro und RW; Anzahl der in die Analyse einbezogenen Spektrogramme pro Hauptgruppe: 3.

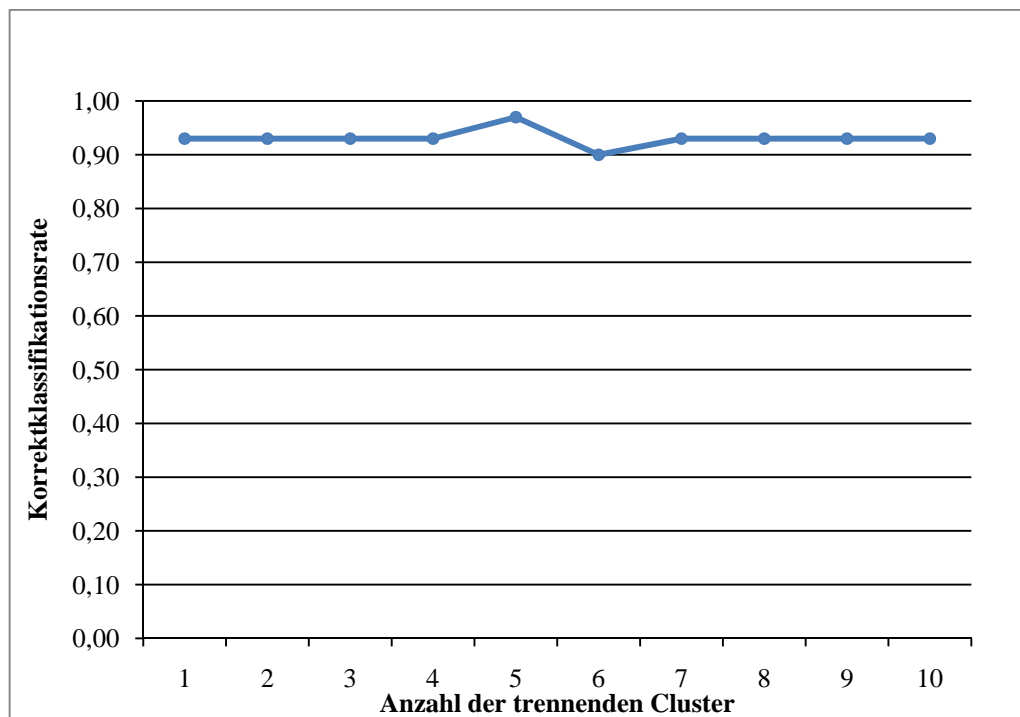


Abbildung 37: Korrektklassifikationsraten zur Diskriminierung der beiden Hauptgruppen Büro und RW. Anzahl der Probanden pro Hauptgruppe: 14; Anzahl der in die Analyse einbezogenen Spektrogramme pro Proband: 1

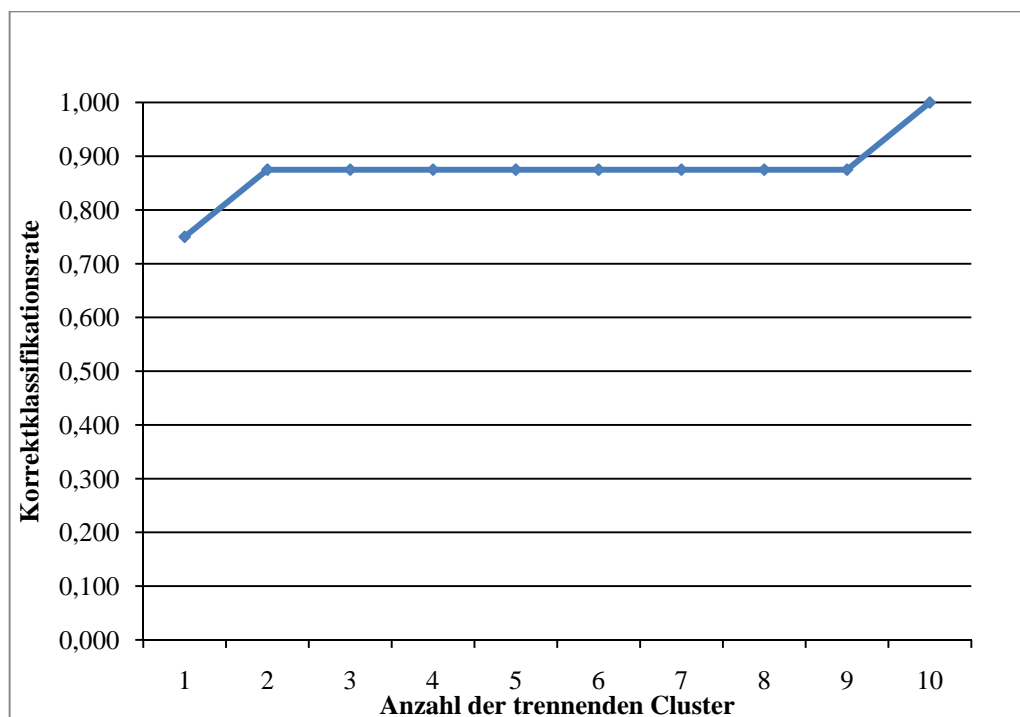


Abbildung 38: Korrektklassifikationsraten zur Diskriminierung von Nichtrauchern und Rauchern in Büroatmosphäre. Anzahl der Probanden pro Gruppe: 4; Anzahl der in die Analyse einbezogenen Spektrogramme pro Proband: 1

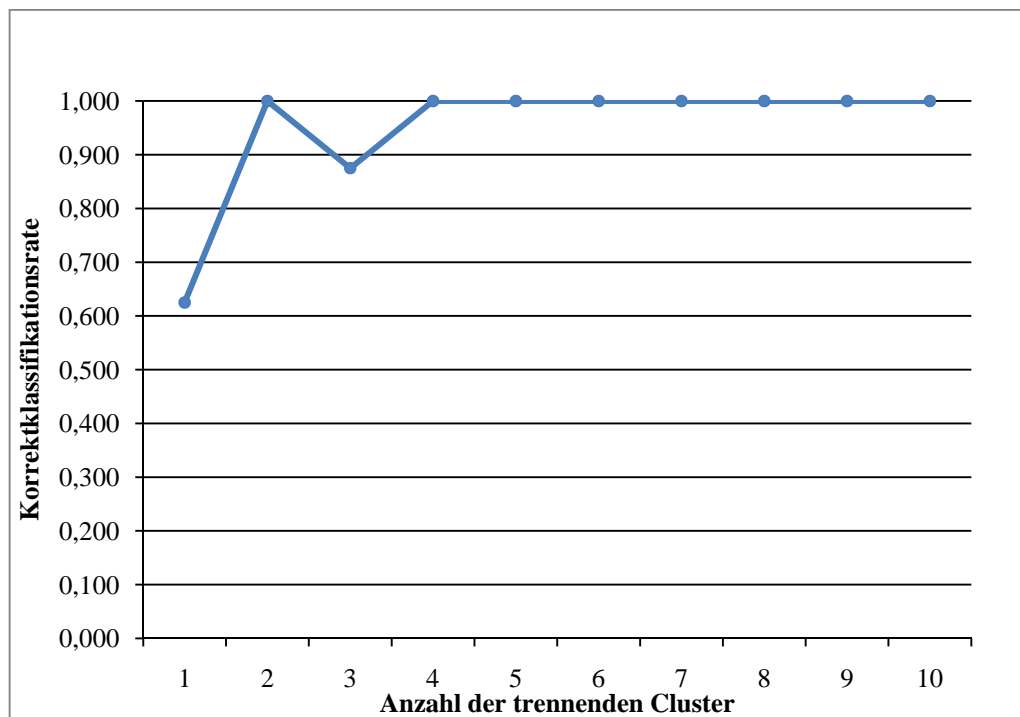


Abbildung 39: Korrektklassifikationsraten zur Diskriminierung von Nichtrauchern und Rauchern des Reifenrueckwerks. Anzahl der Probanden pro Gruppe: 4; Anzahl der in die Analyse einbezogenen Spektrogramme pro Proband: 1

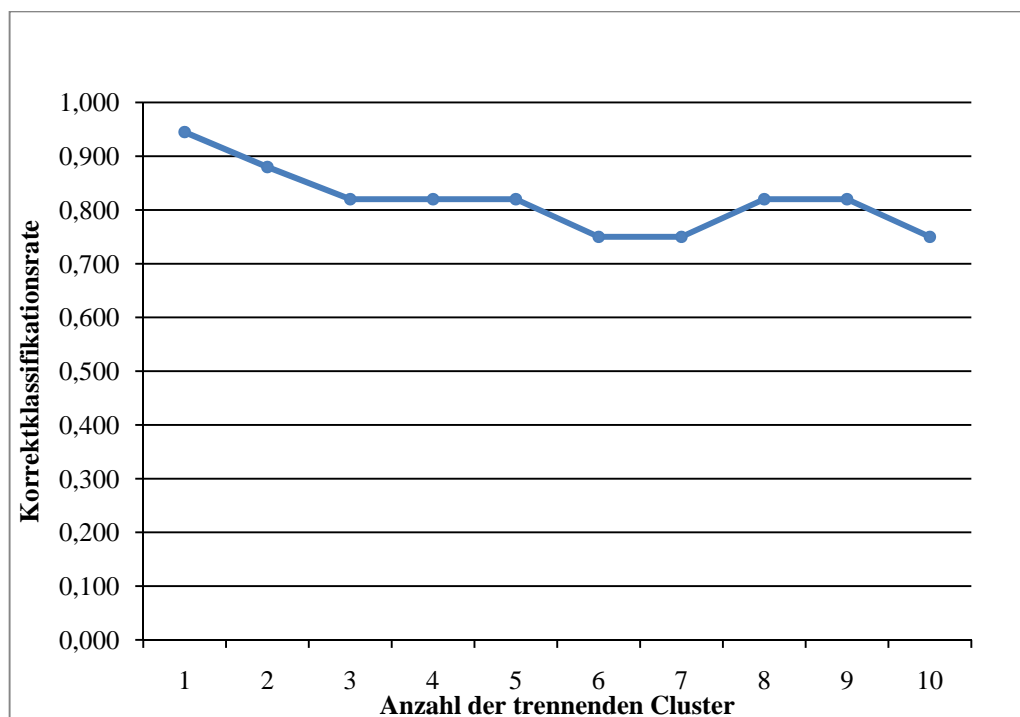


Abbildung 40: Korrektklassifikationsraten zur Diskriminierung aller Nichtraucher und aller Raucher aus Büro und RW. Anzahl der Probanden pro Gruppe: 8; Anzahl der in die Analyse einbezogenen Spektrogramme pro Proband: 1

Alle in den Abschnitten 4.2 und 4.3 präsentierten Ergebnisse sind kritisch zu betrachten, da die gebildeten Gruppen eine geringe Gruppengröße aufweisen. Pro gebildeter Gruppe standen nur wenige Spektrogramme für die Analyse zu Verfügung. Eine klare Tendenz ist aber in jedem Fall zu erkennen.

## 5 Diskussion

Nachfolgend werden die in Kapitel 4 vorgestellten Ergebnisse der standardisierten Probennahme, der Reproduzierbarkeit der Spektrogramme am Probanden und der Diskriminierung von Gruppen diskutiert.

### 5.1 Standardisierte Probennahme

Es war allen 53 Probanden möglich, über 20 s in das Messgerät zu atmen. Daraus lässt sich schließen, dass die Lochblende ihrer Aufgabe gerecht wird. Sie unterstützt den Probanden bei der Ausatmung über 20 s und gibt ihm einen maximalen Druck vor, mit dem er in das Atemrohr hinein atmen kann. Die Probennahme der Ausatemluft war bei allen Messungen erfolgreich.

In Abbildung 25 und Abbildung 26 wird ersichtlich, dass es mithilfe des Atemwiderstandes (Lochblende) praktisch möglich ist, immer einen etwa konstanten Atemfluss zu generieren. Das gilt auch, wenn der Patient seinen Ausatemdruck variiert. Im Druckbereich zwischen 8 bis 17,5 cmWS ist der Fluss der Atemluft durch die Lochblende mit einem Innendurchmesser von 1,3 mm annähernd konstant. Diese Lochblende ermöglicht einen höheren aber auch konstanten Durchfluss bis 0,25 l/s bei gleichzeitig niedrigerem Druck bis maximal 17,5 cmWS. Bei Verwendung der Lochblende mit einem Innendurchmesser von 1,2 mm wird ein annähernd konstanter Durchfluss bis 0,14 l/s bei einem Druck von 17 cmWS erreicht. Der Durchfluss fällt bei einer weiteren Erhöhung des Druckes wieder auf 18,1 cmWS ab. Für beide Lochblenden gilt, dass lediglich bei hohem Druck der Fluss überproportional ansteigt. In der Regel ist solch ein hoher Druck vom Probanden eher nicht mehr generierbar.

Mithilfe des speziellen Atemrohrs ist die Sammlung einer ausreichenden Probenmenge der Ausatemluft möglich. Eine standardisierte Probennahme durch den microAnalyzer™ ist gewährleistet.

## 5.2 Reproduzierbarkeit am selben Probanden

Durch die Analysen mithilfe des Auswerteprogramms wird die Reproduzierbarkeit der Spektrogramme eines Probanden überprüft. In Abbildung 27, Abbildung 28, Abbildung 29 sowie Abbildung 30 sind die Korrektklassifikationsraten der Probanden 1, 2, 3 und 4 dargestellt. Es ist zu erkennen, dass die Spektrogramme desselben Probanden nicht voneinander trennbar sind.

Die Spektrogramme des Probanden 1 können anhand von sieben Clustern mit einer maximalen Korrektklassifikationsrate von nur 34 % getrennt werden. Da der Wert der Korrektklassifikationsrate sehr niedrig ist, sind die Spektrogramme dieses Probanden nicht voneinander trennbar. Gleiches gilt für die Probanden 2 und 3.

Der Umkehrschluss daraus ist, dass sich die Spektrogramme eines Probanden nicht voneinander unterscheiden und reproduzierbar sind. Über den Tages- und Wochenverlauf sind die Spektrogramme desselben Probanden ähnlich. Dieser Umkehrschluss muss jedoch nicht immer eintreffen, da sich Lebensgewohnheiten, wie Rauchen und Essen, auf die Spektrogramme auswirken. So spiegeln sich ätherische Öle, wie sie beispielsweise in Knoblauch vorhanden sind, wider. Auch Rauchgewohnheiten oder Expositionen nehmen Einfluss auf die Spektrogramme. Besonders auffällig ist die Korrektklassifikationsrate des Probanden 4 (RW und Raucher).

In Abbildung 30 ist zu erkennen, dass eine Trennung der Spektrogramme, anders als bei den anderen drei Probanden, möglich ist. Ein Grund dafür ist, dass die Probanden des RW über den Tag exhalativen Expositionen ausgesetzt sind. Die Probanden des RW sind zudem in verschiedenen Bereichen des Werkes tätig. Die Exposition ist in der Produktion stärker, als beispielsweise im Lager des Werkes. Entscheidend ist demnach wie stark die Exposition ist, der die jeweiligen Probanden ausgesetzt sind. Probanden 4 ist zudem Raucher. Auch dies hat Einfluss auf die Spektrogramme.

Es wurden Spektrogramme analysiert, die an verschiedenen Tagen zu verschiedenen Tageszeiten aufgenommen wurden. Es kann damit zu starken Veränderungen und



Unterschieden in den Spektrogrammen eines Probanden kommen. Aus diesem Grund wurden die Probanden zusätzlich mit anderen Probanden verglichen.

Die Korrektklassifikationsraten (Abbildung 31, Abbildung 32, Abbildung 33, Abbildung 34) zeigen, dass die gegenübergestellten Probanden voneinander unterschieden werden können.

Bei der Gegenüberstellung der Spektrogramme des Probanden 1 mit denen des Probanden 5 tritt anhand von beispielsweise acht Clustern eine 100-prozentige Trennung auf. Die drei anderen Analysen zeigen ähnliche Ergebnisse. Die Spektrogramme der gegenüber gestellten Probanden sind voneinander trennbar.

Die Korrektklassifikationsraten der Analyse, bei der zehn Spektrogramme des Probanden 2 mit den Spektrogrammen von zehn beliebigen Probanden verglichen wurden (Abbildung 35), zeigen, dass auch hier anhand von zehn Clustern eine Trennung von 85 % möglich ist. Der Proband sticht aus der Datenmenge durch sein Spektrogramm heraus und kann von den anderen zehn Probanden unterschieden werden. Insgesamt fallen die Korrektklassifikationsraten dieser Analyse mit 50 % bis 85 % geringer aus, als die der vorangegangenen Analysen. Die zehn Probanden wurden zufällig ausgewählt. Es kann dazu kommen, dass einer oder mehrere dieser Probanden Ähnlichkeiten (Raucher/Nichtraucher, Erkrankungen, Medikamente usw.) zu Proband 2 aufweisen. Die Spektrogramme können damit nicht eindeutig einer der beiden Gruppen zugeordnet werden. Resultat daraus ist, dass die Korrektklassifikationsraten geringer ausfallen. Dennoch sind die Korrektklassifikationsraten hoch genug, um Probanden 2 von den zehn anderen Probanden trennen zu können.

Die Reproduzierbarkeit der Spektrogramme eines Probanden ist somit belegt. Mithilfe des microAnalyzers™ kann die Ausatemluft eines jeden Menschen analysiert werden. Allerdings können alltägliche Faktoren, wie Nahrung und Rauchverhalten aber auch Expositionen, die Spektrogramme und damit deren Reproduzierbarkeit beeinflussen.

### 5.3 Diskriminierung von Gruppen

Die Diskriminierung von Gruppen spielt im Zusammenhang mit der DMS eine wichtige Rolle. Nur wenn Gruppen bestimmter Merkmale voneinander getrennt werden können, kann diese Methode in der Krankheitsfrühdagnostik Anwendung finden.

In Abbildung 36 wird ersichtlich, dass sich die beiden Luftproben RW und Büro deutlich voneinander trennen lassen. Alle Klassifikationsraten liegen zwischen 82% und 100%. Die beiden Luftproben können schon anhand eines Clusters zu 100% voneinander getrennt werden. Dieses Ergebnis war durchaus zu erwarten, da sich in der Luft des RW VOCs befinden, die im Büro nicht vorhanden sind. Bereits am Geruch der Umgebungsluft des RW wird dieser Sachverhalt deutlich. Die Trennung dieser stark unterschiedlichen Umgebungen anhand ihrer differenziellen Ionenmobilitätsspektrogramme war erfolgreich.

Die Probanden waren den jeweiligen Umgebungen ausgesetzt. Aus diesem Grund wurde vermutet, dass die Probanden der Messorte ebenfalls diskriminiert werden können. Diese Vermutung wird in Abbildung 37 bestätigt. Die Korrektklassifikationsraten liegen zwischen 90 % und 97 %. Fünf Cluster, die in den Spektrogrammen durch das Auswerteprogramm bestimmt wurden, trennen die Gruppen Büro und RW zu 97 %. Aus diesen beiden Gruppen kann nun beispielsweise ein beliebiger Proband ausgewählt werden. Dieser kann anhand eines Spektrogramms seiner Ausatemluft eindeutig einer dieser beiden Gruppen zugeordnet werden. Die Diskriminierung von Gruppen war auch in diesem Fall erfolgreich.

Ein weiteres geeignetes Beispiel für die Diskriminierung von Gruppen stellen die Gruppen Nichtraucher und Raucher dar. In Abbildung 38 sind die Korrektklassifikationsraten der Probanden des Büros zu sehen. Diese betragen zwischen 75 % und 100 %. Anhand von zehn Clustern können die Gruppen Nichtraucher und Raucher zu 100 % voneinander unterschieden werden. Das gleiche Bild findet sich bei den Rauchern und Nichtrauchern aus dem RW (Abbildung 39). Die Korrektklassifikationsraten liegen zwischen 62 % und 100 %. Nichtraucher und Raucher sind also eindeutig voneinander trennbar. Mithilfe der Auswertesoftware finden sich vier Cluster, die eine eindeutige Trennung ermöglichen. Die

Diskriminierung von Gruppen mithilfe der Auswertesoftware war in beiden Fällen erfolgreich.

Trotz der vollkommen unterschiedlichen Umgebungen der Messorte Büro und RW war auch eine allgemeine Trennung von Nichtrauchern und Rauchern möglich. Abbildung 40 zeigt die Korrekturklassifikationsraten, die zwischen 75 % und 94 % liegen. Die Trennung der Gruppen Nichtraucher und Raucher tritt anhand von nur einem Cluster zu 94 % ein.

In der Ausatemluft der Nichtraucher oder Raucher befinden sich eindeutige Merkmale bzw. Cluster, die für die Diskriminierung der beiden Gruppen entscheidend sind. Die Umgebungsluft hat somit keinen Einfluss auf die Auswertung der Spektrogramme mit der Auswertesoftware. Dies ist besonders wichtig für den Einsatz des microAnalyzer™ und der Klassifikationssoftware in der Praxis. Der microAnalyzer™ ist aufgrund seiner kompakten und robusten Bauweise überall einsetzbar. Durch die Auswertesoftware werden die entscheidenden Cluster herausgefiltert, die typisch für eine Erkrankung etc. sind. Der microAnalyzer™ kann also auch bei schwierigen Luftverhältnissen (siehe RW) eingesetzt werden, ohne dass es zu Fehlern in Form von zusätzlich auftretenden Clustern bei der Auswertung kommt. Die Diskriminierung von Gruppen ist bei verschiedenen Umgebungen möglich.

Die Auswertesoftware ermöglicht eine Analyse der aufgenommenen Spektrogramme und der damit verbundenen Cluster in der Ausatemluft bei verschiedensten Umgebungsbedingungen. Dies ist die Grundlage für die Feststellung krankheitsspezifischer Cluster, um die DMS auch im diagnostischen Bereich anwenden zu können.

## 6 Zusammenfassung und Ausblick

Im Vergleich zu anderen Methoden der Ausatemluftanalyse stellt sich die differenzielle Ionenmobilitätsspektrometrie als eine kostengünstigere, schnelle und genaue Methode heraus. Für die Messungen dieser Arbeit stellte sie ein geeignetes Analyseverfahren dar.

Der Lochblendentest beweist, dass mithilfe des speziellen Atemrohrs die Sammlung einer ausreichenden Probenmenge der Ausatemluft möglich ist. Die Probennahme ist standardisiert. Die Probenmenge ist für jeden Probanden die gleiche.

Es konnte aufgezeigt werden, dass Atemluftproben anhand ihrer differenziellen Ionenmobilitätsspektrogramme klassifiziert werden können. Durch die Auffindung charakteristischer Cluster ist es möglich, Gruppen zu trennen und Einzelmessungen bestimmten Gruppen zuzuordnen.

Besonders wertvoll ist der Nachweis, dass auch extreme, für eine bestimmte Gruppe nichtcharakteristische Cluster ausgeblendet werden können. Damit erscheint die Methode der DMS an sich und die dargestellte Auswertemethode robust genug für Untersuchungen an Patienten sowie zur Erkennung von Krankheiten.

Die differenzielle Ionenmobilitätsspektrometrie kann somit für die Analyse der Bestandteile der Ausatemluft des Menschen genutzt werden.

Um den microAnalyzer™ in Zukunft für die Frühdiagnostik in der Medizin anwenden zu können, ist in weiteren Untersuchungen zu prüfen, ob für bestimmte Krankheiten oder Stoffwechselbesonderheiten diskriminierende Cluster nachgewiesen werden können.

## Literaturverzeichnis

- [1] Bertelsmann BKK: Gesundheitslexikon  
URL: < <http://www.bertelsmannbkk.de/fileadmin/Redakteure/Bilder/gesundheitslexikon/524912.jpg> >  
Zugriff: 15.06.2010
  
- [2] Grumpert, Dr. Nicolas: Lunge  
URL: < <http://www.dr-gumpert.de/html/lunge.html#c3976> >  
Zugriff: 15.06.2010
  
- [3] Becher, G.; Rothe, M.; Decker, M.: Exhaled Breath Condensate (EBC): An alternative or additional Diagnostic?  
In: Breath Analysis for Clinical Diagnosis and Therapeutic Monitoring. – World Scientific Publishing Company, 2005, S. 421-426
  
- [4] Pauling, Linus; Robinson, Arthur B.; Teranishi, Roy; Cary, Paul: Quantitative Analysis of Urine Vapor and Breath by Gas-Liquid Partition Chromatography.  
In: Proc. Nat. Acad. Sci. – USA: - 68 (1971) 10, S. 2374 - 2376
  
- [5] P.Boecker, T. Hamacher, D. Mannebeck, P.Wimmer, G. Homer: Methodik und Technik der Online-Geruchsmessung.  
In: Gefahrstoffe – Reinhaltung der Luft. - Düsseldorf: Springer VDI Verlag, 63 (2003) 7/8, S. 283 – 289
  
- [6] Buck, L.B.: Information coding in the vertebrate olfactory system.  
In: Annu. Rev. Neurosci. 19 (1996), S. 517 -544
  
- [7] Nasa Jet Propulsion Laboratory  
URL: < <http://aemc.jpl.nasa.gov/activities/enose.cfm> >  
Zugriff: 15.06.2010

- [8] Knobloch, Henri; Schroedl, Wieland; Turner, Claire; Chambers, Mark; Reinhold, Petra: Electronic nose responses and acute phase proteins correlate in blood using a bovine model of respiratory infection.  
In: Sensors and Actuators B: Chemical.-Amsterdam: Elsevier B.V. – 144 (2010) 1, S. 81-87
- [9] Oeser, Ch.: Discriminating NSCLC from COPD using patterns derived from an electronic nose.  
Deutsch-Österreichische Tagung Breath-Gas-Analysis, Greifswald 07.-09. Juni 2010, Vortrag
- [10] Kolb, Bruno: Gaschromatografie in Bildern: Eine Einführung. - 2 Aufl. - Weinheim: WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2002
- [11] Dr. Christine Mladek und Rainer Voemel: GC für Neueinsteiger  
URL: < [http://www.novia.de/docs/GC\\_fuer\\_Neueinsteiger.pdf](http://www.novia.de/docs/GC_fuer_Neueinsteiger.pdf) >  
Zugriff: 24.04.2010
- [12] Sielemann, Stefanie: Detektion flüchtiger organischer Verbindungen mittels Ionenmobilitätsspektrometrie und deren Kopplung mit Multi-Kapillar-Gas-Chromatographie. - 1999. – 132 S.  
Dortmund, Universität, Fachbereich Chemie, Dissertation, 1999
- [13] Schumann, Achim: Untersuchungen zur Leistungsfähigkeit der Ionenmobilitätsspektrometrie als Detektionsverfahren für flüchtige Thermolyseprodukte bei der Entstehung von Bränden. - 2001. – 181 S.  
Northeim, Universität, Dissertation 2001
- [14] R.H. St. Louis, H.H. Hill, jr.: Ion mobility spectrometry in analytical chemistry.  
In: Analytical Chemistry. - 21 (1990), S. 321-355

- [15] E.W. McDaniel, E.A. Mason: Transport properties of ions in gases.  
In: John Wiley & Sons, New York, 1973.
- [16] Purkhart, Roman: Klassifikation von Ausatemluft anhand ihrer differentiellen Ionenbeweglichkeitsspektrogramme. - 2010 – 49 S.  
Berlin, Humboldt-Universität, Institut für Informatik, Diplomarbeit, 2010
- [17] Westhoff, M.; Litterst, P.; Freitag, L.; Urfer, W.; Bader, S.; Baumbach J. I.: Ion mobility spectrometry for the detection of volatile organic compounds in exhaled breath of lung cancer patients  
URL: < <http://thorax.bmj.com/cgi/content/abstract/thx.2008.099465v1> >  
Zugriff: 01.06.2010
- [18] Nazarov, Erkinjon G.; Coy, Stephen L.; Krylov, Evgeny V.; Miller, Raanan A.; Eiceman, Gary A.: Pressure Effects in Differential Mobility Spectrometry.  
In: Analytical Chemistry. - 78 (2006) 22, S. 7697-7706
- [19] Kikowatz, A.; Becher, G.; Dietze, S.; Steinhäusser, W.; Beck, E.: Differential Ion Mobility Spectroscopy: Non-invasive Real-time Diagnostics and Therapy Control in Metabolic Diseases.  
In: European Journal of Medical Research. I. Holzapfel Publishers. – Eur J Med Res (2009) 14 (Suppl. IV), S. 121-125
- [20] SIONEX Corporation: microAnalyzer™ Series Product Manual. - S-400039 Revision A. – Bedford, MA, 2005
- [21] Becher, G.; Hillmann, A.; Kikowatz, A.; Graupner, R.; Purkhart, R.; Steinhäusser, W.; Marke, S.; Scharff, W.: Differential Ion Mobility Spectrometry (DMS) for use in non invasive diagnostic from exhaled air.  
Persönliche Information, noch unveröffentlicht

## **Selbstständigkeitserklärung**

Ich erkläre, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und nur unter Verwendung der angegebenen Quellen und Hilfsmitteln angefertigt habe. Alle Stellen, die wörtlich oder sinngemäß aus Quellen entnommen wurden, sind als solche gekennzeichnet.

Mittweida, den 05.08.2010